

**Aus dem Institut für die Prophylaxe
der Herz-Kreislauf-Krankheiten bei
der Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. Gustav Schimert

RAUCHEN ALS ISOLIERTER RISIKOFAKTOR
(Ergebnisse einer Langzeitstudie an Beagle-Hunden)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Boris Kirchdorfer
aus
Pöcking
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für die Prophylaxe der Herz-Kreislauf-Krankheiten bei
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Gustav Schimert

RAUCHEN ALS ISOLIERTER RISIKOFAKTOR
(Ergebnisse einer Langzeitstudie an Beagle-Hunden)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Boris Kirchdorfer
aus
Pöcking
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Schimert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwalb
Prof. Dr. G. Frühmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 2. 1987

I N H A L T

EINLEITUNG	Seite 1- 2
HISTORISCHER ÜBERBLICK	Seite 3- 14
ÜBERLEGUNGEN ZUR METHODIK	Seite 15- 21
ANGEWANDTE METHODIK	Seite 22- 34
ERGEBNISSE	
a) Abbildungen und Tabellen	Seite 35- 95
b) Histopathologische Inzidenz-Tabellen	Seite 96-123
c) Korrelation der makro- und histopathologischen Ergebnisse	Seite 124-143
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	Seite 144-161
DISKUSSION	Seite 162-174
SCHLUSSFOLGERUNG	Seite 175-177
ZUSAMMENFASSUNG	Seite 178-181
LITERATUR	Seite 182-190
LEBENSLAUF	

Die hier vorgelegte wissenschaftliche Arbeit widme ich

PROF. DR. GUSTAV CHRISTIAN SCHIMERT

und

DR. GIOVANNI BATTISTA GORI

Sie sind mir während des langjährigen Experiments, für die Aufbereitung und Auswertung der Ergebnisse und Daten stets mit ihrem Rat zur Seite gestanden.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern

GERTRUD und DR. ANTON MARIA KIRCHDORFER

die mir meine Ausbildung an der American University in Washington D.C. und an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ermöglicht haben.

EINLEITUNG

Während der letzten Jahrzehnte haben sich die Beweise stetig gemehrt, die eine kausale Verbindung zwischen dem Konsum von Zigaretten und Krankheit nahelegen. Insbesondere bestimmte degenerative Veränderungen des vaskulären und pulmonalen Systems sowie einige Klassen von bösartigen Neubildungen scheinen ursächlich mit dem Rauchen verbunden zu sein.

Bis jetzt konnte keine experimentelle Arbeit oder Studie eindeutig klären, wieviel Rauchen als isolierter Faktor zur Genese dieser Krankheiten beiträgt. Um diese Frage näher zu klären wurde auf Veranlassung der Interhealth Foundation in Vaduz, FL, in Zusammenarbeit mit dem Institut für die Prophylaxe der Kreislauf-Krankheiten bei der Universität München eine prospektive, chronische Berauchungsstudie an den Borriston-Tegeris Laboratories, Maryland, gemäß der entsprechenden Richtlinien des National Cancer Institutes der Vereinigten Staaten, initiiert.

Gerade im Hinblick auf die gewünschte Isolation des Rauchens als einzelnen Risikofaktor fiel die Wahl auf das Beagle-Hunde-Modell, da eine derartige inhalative Berauchungsstudie nach heutigen Erkenntnissen am ehesten die Lücke zwischen den epidemiologischen Daten, die für die Existenz von spezifischen Raucherkrankheiten beim Menschen sprechen, und dem im Labor geführten Nachweis der Toxizität der Rauchinhaltsstoffe beim Tier, schließen kann. Der Mensch hingegen ist für derartige prospektive Langzeitstudien aus Gründen der nahezu unmöglichen Expositionsstandardisierung und Quantifizierbarkeit der individuellen Parameter nicht geeignet.

Mit Rücksicht auf den zunehmenden Trend zu leichten, d.h. schadstoffarmen Zigaretten wurde eine Versuchszigarette gewählt, die im heutigen Angebot in etwa eine Mittelstellung zwischen schweren und extrem leichten Zigaretten einnimmt und somit einen realistischen und zeitgemäßen Versuchsansatz ermöglicht.

HISTORISCHER ÜBERBLICK

Die moderne Gesellschaft war Zeuge einer Veränderung der Haupttodesursachen. Fast alle Infektionskrankheiten sind unter Kontrolle mit dem Resultat, daß die durchschnittliche Lebenserwartung anstieg. In der Folge haben chronische Krankheiten überwältigende Bedeutung erlangt. Viele chronische Krankheiten sind der Schlußpunkt einer lebenslangen Anhäufung von Risikofaktoren, von denen eine beträchtliche Anzahl in steigendem Ausmaß in der heutigen Umwelt vorhanden sind.

Während der letzten Jahrzehnte wurde es zunehmend klar, daß Rauchen eng mit der Pathogenese oder Verschlimmerung von drei großen Krankheitsbereichen verbunden ist: Krebs, kardiovaskuläre und pulmonale Krankheiten. Der Einfluß des Rauchens auf die Krebs-, kardiovaskuläre- und bronchopulmonale Morbidität und Mortalität überwiegt den aller anderen Faktoren (USDHEW 1979). Diese Feststellung ist das Ergebnis von einer großen Anzahl von Studien, die individuell die gesundheitsschädlichen Effekte des Rauchens belegt haben (Hirayama 1977; Cederlof 1975; Hammond und Horn 1958 usw.). Die Auswertung der gesammelten Daten ergab eine Übereinstimmung mit der Aussage des Surgeon Generals der Vereinigten Staaten von Amerika: Es besteht ein eindeutiger statistischer Beweis für die kausale Beziehung zwischen dem Konsum von Zigaretten und Krankheit (Surgeon General 1982, 83, 84).

Hauptsächlich aufgrund der sich ausweitenden Krebsangst stehen bösartige Neubildungen heute im Vordergrund öffentlichen Interesses. Krebs ist momentan die zweitwichtigste Todesursache. In den USA sterben 25 % der Krebspatienten an Lungenkrebs. Die Anzahl der Lungen- bzw. Bronchialkarzinompatienten ist von rund 18.000 im Jahre 1950 auf rund 90.000 im Jahre 1977 angestiegen. Es wird geschätzt, daß ungefähr 85 % der Lungenneoplasmen durch Rauchen mit verursacht werden. Auerbach kam zu dem Ergebnis, daß Rauchen in die Pathogenese von allen vier Haupttypen von Lungenkrebs verwickelt ist (Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges großzelliges Karzinom und Adenokarzinom; Auerbach 1975). Man vermutet außerdem, daß Rauchen der bedeutendste pathogenetische Faktor in der Entstehung von 50 bis 70 % aller Neoplasmen des Larynx und der Mundhöhle und ungefähr 40 % aller Neoplasmen des Oesophagus, der Harnblase, Nieren, Pankreas und des Magens ist (National Center for Health Statistics 1981). Doll und Mitarbeiter äußerten den Verdacht, daß ungefähr

30 % aller Krebsfälle mit Rauchen zusammenhängen (Doll 1981). Obwohl das Risiko sicherlich je nach Krebstyp verschieden ist, bestätigt der generelle Konsensus ein exzessives Risiko für Raucher, besonders im Hinblick auf Lungenkrebs, wo im Einzelfall sogar ein bis zu 36-faches Risiko für Raucher berichtet wurde (Kouloumies 1953).

Die Todesursache Nummer eins in der westlichen Welt sind heute zu etwa 50 % kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, plötzlicher Herztod und die verschiedenen Formen cerebraler Insulte. Auch hier wurde gemeldet, daß Rauchen substantiell erhöhte Mortalität in Verbindung mit den vorgenannten Krankheiten hervorruft (Dawber 1980; Rogot 1980; Pooling Project Research Group 1978; Turnheim 1977; Kannel 1976). Raucher weisen eine erhöhte Inzidenz von atherosklerotischen Veränderungen auf (Strong 1976). Schwere Raucher (ein Päckchen Zigaretten pro Tag und mehr) entwickelten außerdem bis zu sechzehnmal häufiger periphere Atherosklerose, eine Krankheit von der man vermutet, daß sie zu 90 % durch Rauchen verursacht wird (Weiss 1972).

Rauchen und sein Effekte auf die Lungenfunktion bilden den dritten großen Forschungsblock. Der Vorgang des Rauchens als solcher wirft automatisch die Frage nach Konsequenzen für das respiratorische System auf. Das National Center for Health Statistics stellte in seinem Bericht 1983 fest, daß 1982 62.000 Amerikaner aufgrund von chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (Chronic Obstructive Lung Disease = COLD) starben. Ungefähr 80 bis 90 % der Fälle werden kausal mit Rauchen in Verbindung gebracht (NCHS, 1983). COLD umfaßt Emphysem und chronische Bronchitis. Die Kombination aus Rauchen und COLD wurde mit substantiell erhöhten Mortalitätsrisiken in Zusammenhang gebracht (Surgeon General Advisory Committee 1964). Rauchen wurde außerdem zum wichtigsten kausalen Faktor für die Emphysementwicklung erklärt (Sutinen 1978; Thurlbeck 1963).

Parallel zu den Untersuchungen, die die Wirkung des Rauchens erhellen sollten, wurden andere initiiert, die auf seine quantitativen Implikationen gerichtet waren, um eine Beziehung zwischen Dosis und Effekt herzustellen. 1955 waren 90 % aller Zigaretten filterlos mit Werten von

ungefähr 40 Milligramm Teer und 3 Milligramm Nikotin pro Zigarette. Erkenntnisse über das niedrigere Risiko von Filterzigaretten forcierte die Zigarettenindustrie, eine steigende Anzahl von gefilterten Marken mit sinkenden Werten anzubieten. Diese Entwicklung führte zu der heutigen Zigarette mit Durchschnittswerten von ungefähr 15 Milligramm Teer und ungefähr 1 Milligramm Nikotin (Owen 1975). Der Trend zur leichten Zigarette ist weiterhin aktuell und hat sich auf alle westlichen Länder ausgedehnt, wo Filterzigaretten jetzt ungefähr 90 % der Marktanteile halten (Wynder 1975; Todd 1975; Timm 1974).

Weitere Forschung etablierte drei Hauptkategorien, die zur Dosis beitragen: Die Zahl und Art der gerauchten Zigaretten, die Dauer des Rauchens in Jahren und das Lebensalter, in dem begonnen wurde. Die "ACS 25 State"-Studie erbrachte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Raucher mit steigenden Werten in allen drei Dosiskategorien und ein abnehmendes Risiko mit Aufgabe des Rauchens (Hammond 1966). Andere Untersuchungen demonstrierten ein abnehmendes Lungenkrebsrisiko bei Wechsel zu gefilterten Zigaretten (Wynder 1979; Wynder 1975) und bei Aufgabe (Rogot 1980) und eine abnehmende Inzidenz von Herz- (Hammond 1977) und Lungenkrankheiten (Beck 1980) mit dem Wechsel zu Filterzigaretten.

Die gesammelten Erkenntnisse dieser Studien kumulieren in der Schlußfolgerung, daß leichtere Zigaretten, d.h. die Abgabe einer geringeren Dosis mit einem geringeren Risiko der Entwicklung von "typischen Raucherkrankheiten" korrelieren. Diese Dosis-Effektbeziehung orientiert sich an normalen pharmakologischen und toxikologischen Prinzipien.

Die offensichtliche Schlußfolgerung "kleinere Dosis - geringeres Risiko" verursachte ein starkes Interesse für die "weniger riskante Zigarette" ("Less Hazardous Cigarette" = LHC). Die gesamte Zigarette, vom Tabakanbau bis zum eigentlichen Rauchen wurde in der Folge genauestens untersucht. Es war offensichtlich, daß jeder Schritt der Zigarettenproduktion und jeder Teil der Zigarette eine Angriffsfläche für Neuerungen darstellte, die zu verminderten Werten führen könnten. Die möglichen Arbeitsgebiete waren speziell ausgewählte oder kultivierte Tabake, Füllientabake gestreckt mit inaktiven Extendern, künstliche Tabakersätze, Zigarettenpapier mit hoher Porosität, Mittel zur Rauchverdünnung, spe-

zielle Filter, nicht toxische Aromaadditive und selektive Nikotinretention. Ermutigende Resultate wurden unter anderem auf den Gebieten der Tabaksorten mit verminderten Werten (Tso 1972 a), der Folientabaktechnik (Moshy 1967) und der Papierbeschaffenheit und Filterkonstruktion (Tso 1972 b; Koslovski 1980) sowie der "künstlichen Tabake" (Bernfeld 1979) erzielt. Gori und Lynch beobachteten eine bis zu 60 %ige Reduzierung von verschiedenen spezifischen, pathogenen Hauptrauchbestandteilen (Kohlenmonoxyd, Stickoxyde, HCN und Akrolein) bei Verwendung der obengenannten Techniken und folgerten daraus eine Verminderung der spezifischen krankheitsfördernden Potenz und folglich ein vermindertes Risiko (Gori und Lynch 1978, Gori 1976). Norman stellte fest, daß bestimmte Ventilationstechniken die Effizienz von Filtern im Hinblick auf CO, CO₂, NO₂, HCN, Aldehyd, feuchte solide Rauchpartikel und Teer im Quadrat steigerte (Norman 1974).

Zur Zeit ist Ventilation die weitverbreitetste Methode, um den Schadstoffgehalt des Rauchens zu vermindern. Gerade auch bei der jüngsten Generation der Leichtzigarette greift die Industrie in verstärktem Ausmaß zu aufwendigen Filterkonstruktionen, um hiermit die Schadstoffwerte ihrer Produkte zu senken. Luft wird nicht nur durch die Verbrennungszone am Ende der Zigarette angesaugt, sondern auch durch Perforationen im Filterbereich. Dies resultiert in einer verminderten Sauerstoffbewegung durch die Verbrennungszone. Nachdem die Verbrennungstemperatur größtenteils von der Menge verfügbaren Sauerstoffs abhängt, wird durch Ventilation die Temperatur im Verbrennungskern und folglich der Temperaturgradient zwischen Verbrennungszone und Mundstück gesenkt. Die Verbrennung wird langsamer, weniger Tabak verbrennt und der Schadstoffgehalt pro Zug ist substantiell vermindert (Browne 1979).

Obwohl all diese Methoden theoretisch fortschreitend verbesserte leichte Zigaretten ermöglichen könnten, wird der Mensch als Faktor hierbei vernachlässigt. Rauchen ist der Überbegriff für die Aufnahme von einer oder mehr pharmakologisch aktiver Substanzen. Jeder Raucher hat ein individuelles Befriedigungslimit, bei dessen Unterschreitung eine Zigarette nicht mehr akzeptabel ist. Obwohl der Großteil diesbezüglicher Forschung das Nikotin für das "Suchtpotential" der Zigarette verantwortlich macht, konnte bis heute jedoch noch nicht endgültig bewiesen

werden, welche Substanzen oder Substanzkombinationen den Raucher an die Zigarette binden.

Die Größenordnung der Abgabe der aktiven Rauchinhaltsstoffe einer Zigarette hängt neben ihrer Komposition zu einem großen Teil von der Art wie sie geraucht wird ab, d.h. der Zugfrequenz und der Tiefe und Dauer der Inhalation. Die Schadstoffangaben auf den Banderolen werden heutzutage nach einer standardisierten Methode berechnet (DIN). Die Zigaretten werden von Maschinen abgeraucht, mit einer Frequenz von zwei Zügen pro Minute und einem Zugvolumen von 35 Milliliter bis zu einer Stummellänge von 23 Millimeter. Filterzigaretten werden bis zu einer Stummellänge von Filterlänge plus überragende Filterwicklung plus 3 Millimeter geraucht (Bates 1968). Diese Werte können jedoch keinesfalls vorbehaltlos auf den Menschen übertragen werden, da hier individuelle Faktoren eine standardisierte Exposition unmöglich machen.

Unter realen Rauchbedingungen kompensieren die meisten Raucher den "verminderten Inhalt" der Leichtzigarette mit erhöhter Zugfrequenz und Inhalationstiefe. Es wurde festgestellt, daß je nach Rauchmodus aus ein und derselben Zigarette bis zu 39-fache Unterschiede in der Schadstoffausbeute erzielt wurden (Waltz und Häusermann 1963). Glücklicherweise ist eine volle Kompensation und damit Dosis normalerweise nicht erreichbar (Herning 1981). Russell und Mitarbeiter schlagen als Gegenmaßnahme eine in ihren Versuchen erfolgreiche Zigarette mit niedrigem Teer- aber mittlerem Nikotingehalt vor (Russell 1978; Russell 1976). Weitere Forschungen auf dem Gebiet der "verminderten Dosis bei gleichbleibender Befriedigung" ist nötig, um das Konzept der weniger riskanten Zigarette auf festen Boden zu stellen.

Wie schon besprochen, hat sich die Zigarette in den letzten Jahrzehnten aufgrund von Marketingstrategien der Konzerne und des veränderten Konsumgeschmacks drastisch gewandelt. Das Grunddesign blieb jedoch gleich: Tabake aus verschiedenen Anbaugebieten und mit verschiedenen Eigenschaften im Hinblick auf Teer und Nikotinwerte werden für das gewünschte Geschmacksprofil kombiniert. Heutzutage werden wechselnde Mengen an Aromastoffen (z.B. Menthol, Honig, Lakritze), Füller (nicht-kombustible Zusätze wie Kaolin, Kalk, aktivierte Alumina und Kombina-

tionen davon) und Folientabake dem Tabak beigemischt. Die Tabaksäule wird mit Papier umhüllt, das aus mit 20 bis 30 % Kalziumkarbonat (auch andere Salze, normalerweise Zitrone oder Phosphate) imprägniertem Flachs gewonnen wird. Moderne Zigaretten haben größtenteils Filter (Zelluloseazetat, Aktivkohle oder beides), die effektiv gasförmige Bestandteile durch Ad- oder Absorption und feste Partikel durch ihre mechanischen Filtereigenschaften zurückhalten.

Zigarettenrauch stammt aus einer inkompletten Verbrennung von organischer Materie. Temperaturen von 800 bis 900 Grad Celsius entwickeln sich im Verbrennungskern. Auf seinem Weg zum Mundstück kühlt der Rauch auf einer kurzen Strecke auf ungefähr 30 Grad Celsius ab. Der Verbrennungsprozeß und der steile Temperaturgradient induzieren Pyrolyse, Pyrosynthese und Destillation, komplexe chemische Reaktionen, die in ungefähr 4.000 Rauchkomponenten resultieren (Green 1980). "Mainstream"-Rauch, d.h. die Rauchfraktion, die die Zigarette durch das Mundstück verläßt, besteht zu einem Viertel aus Verbrennungsprodukten und zu drei Vierteln aus atmosphärischen Bestandteilen. Als "Sidestream"-Rauch bezeichnet man den Rauch, der zwischen Zügen von der brennenden Zigarette aufsteigt. "Mainstream"- und "Sidestream"-Rauch besitzen unterschiedliche Konzentrationen der verschiedenen Rauchbestandteile.

Momentan wird Rauch relativ willkürlich in eine Gasphase (91 bis 96 % des gesamten Rauchvolumens) und eine Aerosolphase aufgespalten (die restlichen 4 bis 9 % feuchte Partikel inklusive Kondenswasser) (Keith 1965). Rauch besteht zu ungefähr 85 % aus Stickstoff, Sauerstoff, CO, CO₂ und Wasserstoff. Der Rest sind flüssige, feste und gasförmige Produkte der Tabakverbrennung. Analysen isolierten Kohlenwasserstoffe, Aldehyde, Ketone, organische Säuren, Alkohole und Phenole, radioaktives Blei und Polonium, Zyanid, Akrolein, Stickoxyde, B (a) P und Nitrosamine, kurz eine große Menge potentiell gefährlicher Stoffklassen (Hinds 1982; Norman 1977).

Das Rauchaerosol enthält zwei bis fünf Milliarden Partikel pro Kubikzentimeter mit einem Durchmesser von 0,1 bis 1,0 Mikrometer. Alle Eigenschaften eines Partikels, so auch seine Sedimentationscharakteristika hängen von der Größe der Partikel ab. Die Größe jedoch wird von

der Natur des Partikels bestimmt. Ein inertes, ungeladenes Partikel übersteht den Weg in die Lunge unverändert, wohingegen geladene, hygroskopische Teilchen durch homo- und heterogene Nukleation an Größe zunehmen (Reist 1976). Wegen der bronchiokonstriktorischen Wirkung von Rauch wird die Deposition in Richtung auf das proximale Ende des bronchopulmonalen Systems verschoben (Lippmann und Cohen 1976). Aufgrund der Kleinheit der Teilchen ist die Filterfunktion der oberen Luftwege vernachlässigbar und somit lagern sich ungefähr 30 bis 40 % aller Teilchen in der alveolar- und ungefähr 5 bis 10 % in der tracheobronchialen Region ab (Taskgroup on Lung Dynamics 1976).

Die Resorption der inhalierten Substanzen findet während der gesamten Passage, hauptsächlich jedoch in der Lunge statt. In letzter Zeit wurde die Lunge von einigen Wissenschaftlern zunehmend als eine metabolische Entität mit spezifischen Enzymen und endokrinologischen Funktionen betrachtet (Gori ed. 1976).

Mehr Arbeit in Bezug auf den gesamten Resorptionskomplex ist jedoch nötig, um genaue Aussagen über das Schicksal der Rauchkomponenten im Körper machen zu können.

Zusätzliche Informationen werden ebenfalls über die Effekte des "Side-stream"- und ausgeatmeten Rauches auf die Umwelt, kurz das Passivrauchen, benötigt. In den letzten Jahren fordern Forschung und Öffentlichkeit zunehmend einen verstärkten Schutz der Nichtraucher, die dem Tabakrauch heutzutage zunehmend ausgesetzt sind. Verschiedene Untersuchungen meldeten bereits signifikante Veränderungen bei passiv rauchenden Personen. Neben Augenirritation fand Feyerabend erhöhte Kotininkonzentrationen im Urin und kleine Veränderungen der Lungenfunktionsparameter (Feyerabend 1982). Andere Untersuchungen registrierten eine erhöhte Frequenz von Lungenentzündung und Bronchitis während der ersten Lebensjahre der Kinder von Rauchern (Fergusson 1981; Harlap 1974) und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von chronischen Atembeschwerden bei dem nichtrauchenden Ehepartner (Kaufmann 1983). Obwohl Passivrauchen mit noch mehr Variablen behaftet ist wie das aktive Rauchen und die diesbezüglichen Forschungsergebnisse noch widersprüchlich sind, sollte es als potentiell gefährliche Agens eingestuft werden.

Seit langer Zeit sind Wissenschaftler bemüht, die Effekte der verschiedenen Rauchinhaltsstoffe auf den lebenden Organismus zu untersuchen. Seit langem ist es möglich, in gewissem Ausmaß Krebs durch die Applikation von Kondensat auf Tierhaut hervorzurufen (Bock 1964). Nahezu 4.000 verschiedene Substanzen wurden bis jetzt isoliert. Viele von ihnen zeigten kanzerogene, kokanzerogene und sogar antikanzerogene Eigenschaften (Green 1980; Leuchtenberger 1974; van Duuren 1980). Es wurde demonstriert, daß Rauch histologische Veränderungen im respiratorischen System (Auerbach 1967) und eine Beeinträchtigung des mukoziliären Transportes, des Hauptabwehrsystems gegen eindringende Partikel, hervorruft (Wanner 1973; Battista 1970; Delhamm 1967). Ein anderes Experiment stellte fest, daß in bestimmten, genetisch disponierten Populationen Rauch ein Enzym aktiviert (Arylhydrocarbonhydroxylase). Dies resultiert in der Aufspaltung von bestimmten Rauchkomponenten (PAH = polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) in kanzerogene Metaboliten (Kellermann 1973).

Der Kombination aus Rauch und anderen Schadstoffen wurde oftmals ein synergistisches Zusammenspiel nachgewiesen. So zum Beispiel im Fall von Asbest, wo das Risiko neoplastischer Genese bis um den Faktor 90 anstieg (Bugovski 1973). Trotz all dieser Indizien ist noch nicht genügend Information vorhanden, um eine sichere kausale Verbindung zwischen Rauchen und Krebs herzustellen.

Die metabolischen Effekte des Rauchens hängen von der Art und Menge der inhalierten Inhaltsstoffe ab. In der Diskussion der metabolischen Auswirkungen bieten momentan nur Kohlenmonoxid und Nikotin genug Daten für pathogenetische Konzepte an. Zum Thema der atherosklerotischen Pathogenese werden momentan hauptsächlich zwei Theorien unterstützt:

1. Die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques via Veränderungen der Gefäßwand selbst (Intimaödem, Einlagerung von Substanzen wie Cholesterin, Nekrosen, Ulzeration) und
2. die allmähliche Anlagerung und Inkorporation verschiedener korpuskulärer Blutbestandteile (Erythrozyten, Thrombozyten, Fibrin) an die Gefäßwand (Mac Millan 1978, Mc Gill 1978).

Sowohl die Kohlenmonoxid- als auch Nikotinforschung offerieren mögliche Daten zur Unterstützung dieser Hypothesen. Es wurde festgestellt, daß Nikotin beim Menschen den Stoffwechsel bestimmter Gewebe via adrenerger Stimulation beeinflußt (Cryer 1976). Die Konsequenzen sind erhöhter Blutdruck, Puls und Geschwindigkeit der myokardialen Induktion, erhöhte Arrhythmieeigung, herabgesetzte Reizschwelle, verminderte Leistung des linken Ventrikels und Kontraktion der peripheren Blutgefäße. Zusätzlich erhöht Nikotin die Blutfette und -glukose und die Blutplättchenadhäsion (Spohr 1979; Murchinson 1966). Die Kombination aus Hypercholesterinämie, Hypervitaminosis D und Nikotin zeigte hohe atherosklerotische Potenz im Experiment (Liu 1979).

Karbonmonoxid auf der anderen Seite wurde für gesteigerte endotheliale Permeabilität und -Schädigung, erhöhte Cholesterol und Carboxyhämoglobin (bis zu 15 % CoHb bei Rauchern, verglichen mit maximal 2 bis 3 % bei Nichtrauchern) Blutkonzentrationen verantwortlich gemacht. Diese Schädigungen werden auf der anderen Seite als Wegbereiter des atherosklerotischen Prozesses und seiner Komplikationen betrachtet. Der hohe CoHb-Anteil im Blut vermindert die Transportkapazität für Sauerstoff, woraus eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve erfolgt, mit folglich weniger effizientem Sauerstoffaustausch in der Peripherie (Turino 1981; Sarma 1975).

Andere Studien jedoch brachten Karbonmonoxid und Nikotin weniger in Verbindung mit dem eigentlichen pathogenetischen atherosklerotischen Prozeß, als vielmehr mit der Verschlimmerung von bereits existierenden, grenzwertig ischämischen Situationen, wie z.B. subklinischer Angina pectoris (Hugod 1978; Kannel 1976).

Im allgemeinen sind heutzutage vier Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten akzeptiert: Hypertension, Hyper- und Dyslipoproteinämie, Diabetes und das Rauchen. Ihr Zusammenspiel liegt noch im Dunklen, aber alle vier sind signifikant mit der Entwicklung der Krankheiten des kardiovaskulären Formenkreises verbunden (Brand 1976). Herzkreislaufkrankheiten haben jedoch zweifellos eine multifaktorielle Genese, bei der auch andere Faktoren wie z.B. genetische Disposition, bereits existierende Krankheiten (z.B. Diabetes),

Mangel an körperlicher Bewegung, falsche Ernährung und andere Faktoren einen von Fall zu Fall variablen Beitrag zur Pathogenese leisten.

Auch die Atemwege werden über verschiedene Mechanismen geschädigt. So stellt Zigarettenrauch durch seine verschiedenen Inhaltsstoffe eine von Natur aus gewebssirritierende Substanz dar. Seine Passage und Metabolismus im respiratorischen System rufen reversible Entzündungen mit assoziierten Ulzerationen und Zellmetaplasie hervor, speziell in den kleinsten Bronchi und Bronchioli mit einem Durchmesser von weniger als 2 Millimeter. Es wurde festgestellt, daß diese kleinen Luftwege zuerst mit einer Hypertrophie der glatten Muskelzellen, Hyperplasie der Becherzellen und milder peribronchialer Fibrose reagieren (Mitchell 1976), was letztendlich zu einer Verengung der Sauerstofftransportwege führt (Wolcock 1969; Mackler 1967). Die beschriebenen Veränderungen wurden darüber hinaus als Vorläufer für die Entwicklung von COLD identifiziert (Matsuba 1973).

COLD umfaßt die folgenden eigenständigen, aber oft zusammenwirkenden Prozesse:

1. Chronische Hypersekretion führt zu chronischem Husten und erhöhter Schleim- und Sputumproduktion (Higgins 1977).
2. Verdickung der Wände der Luftwege und
3. Emphysem (abnorme Dilatation der alveolaren Lufträume mit Zerstörung der Alveolarwände).

All diese Faktoren kumulieren im Endeffekt durch die Behinderung der respiratorischen Funktion in einem verringerten Sauerstoffangebot an den gesamten Organismus.

Obwohl viele Lungenfunktionsparameter mit fortschreitendem Alter einem physiologischen Abbau unterworfen sind, ist dieser besonders drastisch für Raucher (Cosio 1980). Es muß daher angenommen werden, daß Rauchen eine direkte Beziehung zu Lungenkrankheiten und den damit verbundenen

Todesfällen hat. Alter, Umweltfaktoren und Rauchen agieren wahrscheinlich zumindest in additiver, wenn nicht sogar synergistischer Weise.

Es steht also fest, daß die moderne Forschung das Rauchen zunehmend mit der Entwicklung spezifischer Raucherkrankheiten in Verbindung bringt. Das langsam zunehmende Bewußtsein dieser Gefährdung reflektiert sich sowohl in restriktiven Maßnahmen seitens des Gesetzgebers als auch in einer steigenden Zahl von Nichtraucherern sowie der Erforschung neuer Technologien zur "Entschärfung" der Zigarette, da aufgrund noch mangelndem Gesundheitsbewußtsein der Raucher auf diese Weise am ehesten eine Risikoreduktion zu erreichen sein dürfte.

ÜBERLEGUNGEN ZUR METHODIK

Parallel zu der Isolation und Identifikation der Inhaltsstoffe von Zigaretten mußten experimentelle Methoden entwickelt werden, die eine Beurteilung ihrer Effekte auf Organsysteme und spezifische Gewebe zuließ, nicht nur Forschung im Hinblick auf die Pathogenese, sondern auch eine Erfassung möglicher Veränderungen oder Verminderungen pathogenetischer Komponenten durch modifizierte Zigaretten.

Die ersten Ansätze standen hauptsächlich in der Exposition der Haut von Nagetieren (rasiert oder unrasiert) auf Kondensat. Die Applikation war zunächst indirekt, d.h. das Kondensat wurde gesammelt und dann von Hand auf die Haut gepinselt, später direkt, d.h. mit Maschinen, die den Rauch direkt auf die Haut leiteten. Viele dieser Experimente demonstrierten eine Induktion oder Förderung der Tumorentwicklung für ganzes Kondensat und Kondensatfraktionen (Dontenwill 1970; Gargus 1977). Andere Forscher spritzten diese Substanzen subkutan mit ähnlichen Resultaten (Gwyn 1956).

Obwohl diese Methoden dazu geeignet waren und sind, die Eigenschaften verschiedener Kondensate und Rauchinhaltsstoffe und ihre Interaktion mit anderen Chemikalien im Hinblick auf ihre Rolle in der Tumorgenese zu erforschen, erbrachten sie wenig Informationen über den Gesamteinfluß von Rauch auf den Organismus unter realistischen Rauchbedingungen. Diese Techniken hatten offensichtliche Mängel: Die applizierten Dosen waren unnatürlich hoch, die Gasphase und damit das eigentliche Zielorgan, die Lunge, kam nicht zur Geltung und die toxikologische und pharmakologische Wirkung bestimmter Substanzen (z.B. Nikotin und Kohlenmonoxid), da via dieser Methode nicht in realistischer Weise den Organismus erreichten, völlig vernachlässigt.

Geeignete Expositionsmethoden waren notwendig. Sie mußten

1. eine ausreichende Exposition ermöglichen, um biologische Reaktionen und die maximal tolerierte Dosis zu gewährleisten,
2. eine definierbare Exposition hervorrufen,
3. Rauch mit relevanten chemischen und physikalischen Eigenschaften produzieren, um eine Extrapolation der gewonnenen Daten zu ermöglichen,

4. die Versuchstiere minimalem externen Streß aussetzen.

Zusätzlich zu den Postulaten für das Expositionssystem mußte das Versuchstier verschiedene Voraussetzungen erfüllen:

1. Eine realistische Exposition mußte möglich sein.
2. Ausreichende Daten über den Stoffwechsel des Tieres mußten verfügbar sein (Grund- und Normalumsatz, gesteigerte oder verminderte Aktivitäten bestimmter Enzyme, zusätzliche biochemische "pathways" etc.).
3. Ausreichende Daten über eine physiologisch hohe spontane Inzidenz oder Widerstandskraft in Bezug auf die zu erforschende Krankheit mußten erhältlich sein.
4. Ausreichende Daten über eine physiologisch hohe spontane Inzidenz einer anderen Krankheit als die zu erforschende, die den Versuch frühzeitig beenden könnte, mußten erhältlich sein.
5. Das Tier mußte in der Lage sein, eine chronische Kohlenmonoxidexposition, wie sie beim Rauchen auftritt, ohne Vergiftungserscheinungen zu tolerieren.
6. Anatomische Ähnlichkeit zum Menschen ebenso wie Ähnlichkeit in Bezug auf histologische Regionen und Gewebe mußte gegeben sein.
7. Das Tier mußte zu einer kleinen, zahmen Spezies mit einer kurzen Lebensspanne gehören und in großer Anzahl erhältlich sein.
8. Das Versuchstier hatte im Rahmen des Experimentes einen akzeptablen Kostenfaktor darzustellen.

Auf der Basis dieser Überlegungen wurden Inhalationsstudien ins Leben gerufen, wobei zunächst überwiegend Nager in verschiedenen Typen von Inhalationskammern dem Rauch ausgesetzt wurden. Während verschiedene Arbeitsgruppen bei diesem Versuchsansatz keinen Effekt auf Mortalität

und die Inzidenz rauchspezifischer Krankheiten beobachten konnten (Ketkar 1984, Henry 1984), sahen andere Forschungsgruppen deutlich pathologische Veränderungen wie unter anderem eine verkürzte Lebenszeit der Versuchstiere und eine gesteigerte Inzidenz von neoplastischen Prozessen des respiratorischen Systems (Bernfeld 1979, Dontenwill 1973).

Valide Schlußfolgerungen im Sinne einer direkten Extrapolation auf den menschlichen Rauchvorgang und seine Konsequenzen waren jedoch hauptsächlich aus drei Gründen schwierig: Zum Ersten sind Nager obligatorische Nasenatmer. Sie weisen demzufolge weitverzweigte Nasenmuscheln auf, die mit einer Art respiratorischem Epithel überzogen sind, welches auf exogene Reizstoffe mit gesteigerter Mukusproduktion reagiert. Diese Kombination stellt ein effektives Filtersystem dar, welches die Rauchmengen, die auf die tieferen Anteile des respiratorischen Systems wirken sowie die Aufnahme der aktiven Inhaltsstoffe in einem nicht quantifizierbaren Ausmaß begrenzt.

Zweitens ist die Berauchung von Nagern praktisch nur in Inhalationskammern möglich. Der Rauch wird hierbei zwangsweise verdünnt angeboten, darüberhinaus entstehen Regionen mit verschiedener und ständig wechselnder Konzentration. Rauchpartikel lagern sich während der Berauchung an den Kammerwänden ab und nehmen somit nicht mehr an der Interaktion teil. Inwieweit die Tiere darüberhinaus durch die rauchige Umgebung unphysiologisch hohem Streß ausgesetzt sind, kann nur geschätzt werden. Im großen und ganzen ist diese Methode nur ein unvollkommener Ersatz für die direkte, konzentrierte Rauchaufnahme, wie sie für den menschlichen, inhalativen Rauchvorgang typisch ist.

Letztens haben Nager je nach Gattung und Zuchtvariante eine spezifische, extrem schwankende Sensitivität oder Resistenz gegenüber exogenen Noxen. Aufgrund dieser Tatsache sind sie zwar geeignet für die Erforschung isolierter "Ursache-Wirkung"-Beziehungen, weit weniger jedoch für Studien, deren Ziel eine möglichst naturgetreue Simulation des menschlichen Rauchverhaltens ist.

Primaten sind in der heutigen Rauchforschung bisher praktisch nicht vertreten, obwohl ihre Verwendung durch den hohen Verwandtschaftsgrad zum Menschen naheliegen würde. In Praxi sind sie jedoch zu teuer, benötigen aufwendigste Pflege und sind nur schwerlich einem Versuchsregime zu unterwerfen, das eine gleichmäßige standardisierte Exposition garantiert.

Hunde hingegen passen sich bereitwillig jeglichen Versuchsbedingungen an, wenn ausreichende Pflege angewandt wird. Speziell Beagles haben sich durch eine Kombination aus günstiger Größe, Kostenfaktor und Manipulierbarkeit zum Standardhund für Inhalationsstudien entwickelt. Darüberhinaus hat die Forschung gezeigt, daß geeignete Inhalationssysteme beim Beagle das menschliche Rauchverhalten im Bezug auf die Aufnahme und des Metabolismus der Hauptrauchinhaltsstoffe Nikotin und Kohlenmonoxid simulieren können (Nightingale 1981). Auch die funktionellen, makro- und histopathologischen Veränderungen des respiratorischen Systems sind bei Beagle und Mensch ähnlich (Park 1977, Auerbach 1970). Darüberhinaus hat der Beagle eine Lebenserwartung, die eine ausreichende Latenzzeit für die Entstehung pathologischer Veränderungen bietet.

Um biologische Veränderungen als Folge einer experimentellen Exposition auf Zigarettenrauch registrieren zu können, werden präzise definierte und ausgewählte anatomische, physiologische und biochemische Endpunkte benötigt. Endpunkte können definiert werden als die Punkte, an denen die Menge der biologischen Messungen und Beobachtungen ausreicht, um einen sinnvollen Vergleich zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe zuzulassen. Es muß dabei daran gedacht werden, daß biologische Veränderungen nicht notwendigerweise eine Antwort auf ein schädliches oder toxisches Agens darstellen, sondern durchaus komplett reversible kompensatorische oder adaptatorische Reaktionen repräsentieren können. Tatsächlich bestehen die größten Schwierigkeiten oft in dem Versuch, zwischen reversiblen biologischen Veränderungen und jenen, die Vorläufer für chronische Krankheiten sind, zu unterscheiden. Man muß sich darüber im klaren sein, daß Spezies spezifische Unterschiede in der Metabolisierung des Zigarettenrauches und der Sensitivität der Zielorgane bestehen.

Die möglichen experimentellen Endpunkte fallen unter zwei Kategorien:

1. Diejenigen, die eine bewiesene Beziehung zu einem sicheren Ergebnis in Bezug auf eine bestimmte Krankheit haben.
2. Diejenigen, die einen einfachen, demonstrativen Charakter haben und ein Signal mit unbekannter Beziehung zu einer spezifischen Krankheit darstellen.

Das vorherrschende Ziel war demnach die Entwicklung von biologischen Prüfungssystemen (Bioassay), die theoretische Endpunkte bieten würden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Die Endpunkte müssen akkurate Aussagen über mit dem Rauchen zusammenhängende Krankheiten beim Menschen ermöglichen.
2. Die Endpunktmessungen sollten, wo immer möglich, mit nichtinvasiven Methoden am unverletzten Tier durchzuführen sein.
3. Die Endpunkte sollten im Idealfall in der Art der Exposition quantifizierbar sein, d.h. in der Anzahl der gerauchten Zigaretten. Der Endpunkt sollte dosisabhängig sein.
4. Der Endpunkt sollte mit Standardgeräten und Methoden ermittelbar sein, um anderen Institutionen überprüfende Messungen zu ermöglichen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Standardmethode für den Vergleich aller Endprodukte bei Mensch (Auerbach 1979) und Tier (Wehner 1981; Zwicker 1978; Park 1977) immer noch die visuelle makro- und mikropathologische Inspektion am Ende einer Studie. Es ist jedoch auch möglich, Ergebnisse nach Veränderungen der kardiovaskulären und pulmonären Funktion und der metabolischen, physiologischen und hämatologischen Parameter zu beurteilen (Piccirillo 1981; Binns und Clark 1972).

Aus den vorgenannten Gründen wurde ein intermittierendes, passives Expositionssystem nach Battista (Battista 1973) für diese inhalative

Langzeitstudie unter Verwendung des Beagle-Hundes gewählt. Direkte Exposition der Tiere mittels eines permanenten, tracheo-kutanen Stomas stellt ein effektives Expositionssystem dar, das eine direkt kontrollierte und quantifizierbare Exposition ermöglicht und nach den heutigen Erfahrungen und Möglichkeiten das menschliche Rauchverhalten am vollkommensten nachahmt.

ANGEWANDTE METHODIK

I. DIE VERSUCHSTIERE

A HERKUNFT UND PFLEGE DER VERSUCHSTIERE

Insgesamt 60 Hunde wurden für diese Studie von folgender Quelle beschafft: Laboratory Research Enterprises (Kalamazoo, Michigan). Die Tiere waren bei Ankunft zwischen 10 und 24 Monaten alt. Die Tiere wurden einzeln in aufgehängten Käfigen aus rostfreiem Stahl untergebracht. Pro Station wurden nicht mehr als 30 Hunde gehaust. Die Käfige wurden täglich von Hand gewaschen und das Streu gewechselt. Eine abgemessene Portion kommerziell erhältliches Hundefutter und Trinkwasser ad libitum wurden in täglich gereinigten Näpfen angeboten. Tierärztliche Pflege war ständig vorhanden. Jegliche Behandlung und Medikamente wurden schriftlich festgehalten.

B TRACHEOSTOMIE

Die Tracheostomie wurde nach Quarantäne an gesunden Tieren unter Verwendung der modifizierten Methode von Dalgard et al (1979) durchgeführt. Ein permanentes tracheo-kutanes Stoma wurde in der ventralen Mittellinie des Halses knapp posterior des Larynx angelegt. Diese Technik beinhaltet ein Vernähen trachealer Mukosa mit der Haut, resultierend in einer muko-kutanen Verbindung. Das Endresultat war ein permanentes Tracheostoma für Langzeitrauchversuche. Das Stoma erforderte minimale tägliche Pflege, wobei die Tiere normal atmen konnten.

Einige zusätzliche Operationen waren während des ersten Jahres notwendig, um die Stoma einiger Hunde wieder herzustellen oder zu öffnen. Im weiteren Verlauf blieben alle Stomata funktionsfähig. Einigen Hunden mußte jedoch eine Nachtkanüle aus Teflon geschoben werden, um die Öffnung des Stomas im optimalen Bereich zu halten.

II VERSUCHSAUFBAU

A EINTEILUNG DER HUNDE

Die ursprüngliche Einteilung der Hunde in Versuchsgruppen ist nachstehend illustriert.

Gruppe	Zig. Kode	Nr. Hunde	Zig. Werte (mg)	
			Teer	Nikotin
A	UA	30	4,0	0,3
B	SHAM	30	0,0	0,0

B TRAINING

Nach der Tracheostomie wurde den Tieren eine Rekonvaleszenzphase von mindestens zwei Wochen gewährt. Während dieser Zeit wurde jedes Tier genauestens auf eventuelle Komplikationen überwacht. Während dieser Zeit wurden tägliche Trainingsperioden mit den Hunden angesetzt, um sie an die Umgebung der "Rauchkäfige" zu gewöhnen. Die Tracheostomakanülen waren hierbei eingeführt.

In der Folgezeit wurde das Rauchen an den Maschinen ohne Zigaretten simuliert, um die Tiere an den Versuchsablauf und die dabei entstehenden Geräusche und Situationen zu gewöhnen.

Die Toleranz der Hunde für Zigarettenrauch wurde danach in einem 3- bis 4-wöchigen Zeitraum (siehe nachfolgendes Schema) von 0 auf 10 Zigaretten pro Tag erhöht. Die Kontrollgruppe wurde mit Rauchkanülen verbunden, die mit unidirektionalen inspiratorischen und expiratorischen Ventilen bestückt waren und über die Rauchmaschine mit Umgebungsluft beatmet. Ansonsten folgte die Kontrollgruppe dem Behandlungsschema der Rauchgruppe.

T A G

	1-4	5-7	8-10	11-13	14-16	17-19
Nr. der gerauch- ten Zigarette	0	1/0	1/1	2/1	2/2	3/2
vorm./nachm.						

T A G

	20-22	23-25	26-28	29-31	32-34
Nr. der gerauch- ten Zigarette	3/3	4/3	4/4	5/4	5/5
vorm./nachm.					

(Das Schema wurde je nach individuellem Ansprechen der Hunde variiert.)

C DER RAUCHVORGANG

Das benutzte Rauchsystem besteht aus einer ADL II Rauchmaschine, einer durchsichtigen Rauchtransportkanüle und einer Rauchkanüle, die durch ein Lederhalsband fixiert wurde. Der Rauch wurde gesammelt und durch die Kolbenbewegung in die Transportröhre (Abbildung 1) geschickt. Der Rauchzug entsprach den Standardvorschriften von 35 ml und 2 sec Zugdauer. Für diese Studie wurde eine Zugfrequenz von 2 Zügen pro Minute gewählt.

Die individuellen Mortalitäts- (Sterbejahr und Todesursache) und Rauchdaten (Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten während der Studiendauer) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund von Krankheiten der Tiere, Service der Maschinen oder Reparaturen in den Rauchräumen war der

Versuchsablauf sporadisch gestört. Aus diesem Grund besteht eine leichte Variation der Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten von Tier zu Tier.

D ROUTINEÜBERWACHUNG

Das Aussehen und Verhalten eines jeden Tieres, etwaige Medikationen und die Rauchdaten wurden täglich schriftlich festgehalten. Körpergewicht, -temperatur und Atemfrequenz wurden wöchentlich gemessen, um Übersicht über den Gesundheitszustand der Tiere zu gewährleisten. Veterinärmedizinische Untersuchungen wurden routinemäßig und bei Bedarf durchgeführt.

III KARDIOPULMONÄRE UNTERSUCHUNGEN

A ALLGEMEIN

Das kardiopulmonäre System eines jeden Tieres wurde vor Versuchsbeginn, jeweils zum Jahresende und vor Einschläferung untersucht.

Die folgenden Parameter wurden bei allen Tieren erhoben:

- N₂ Auswaschtest auf 2 %
- Minutenvolumen
- Atemzugvolumen
- Atemfrequenz
- Vitalkapazität
- Phase III
- "Closing Volume"
- Arterielle Blutgase
- HbO₂-Sättigung
- Hämoglobin
- EKG

HbCO-Konzentrationen (vor und nach dem Rauchen) wurden alle 30 Tage gemessen.

B METHODEN

Carboxyhämoglobin

Carboxyhämoglobin-Konzentrationen wurden alle 30 Tage an allen Hunden aus venösen Blutproben, die vor und nach dem Rauchen abgenommen wurden, ermittelt. Die Konzentrationen wurden durch ein IL Model 183 Co-Oximeter (Instrumentation Laboratories, Lexington, Mass.) ermittelt.

N₂ Testgas-Verdünnungs-Methode

Ungefähr 30 Minuten vor der Bestimmung des N₂-"Auswasch"-Volumens wurden 0,77 mg/kg Acepromazin Maleate^R (Ayerst Laboratories, Montreal, Canada) i.m. gespritzt. Während der Untersuchung war das betäubte Tier in einer aufrechten Lage immobilisiert. Eine Tracheostomiekanüle mit Block wurde durch das Trachealstoma eingelegt und geblockt, um das Entweichen von Luft zu verhindern. Die Kanüle wurde mit einem 3-Weg-Atmungsventil verbunden, wovon ein Weg in den Probenbeutel für die Stickstoffanalyse führte. Das Tier atmete Raumluft, bis die Atmung stabil war. Nach einer normalen Expiration wurde auf 100 % O₂ Analyzer gemessen, das expiratorische Gasvolumen in einem 13,5 l Water Seal Spirometer (Warren E. Collins, Braintree, Mass.) gesammelt.

Minutenvolumen, Atemzugvolumen und Atemfrequenz

Aus dem Spirometer-Graphen wurden das Minutenvolumen, das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz bestimmt. Alle Volumina wurden auf BTPS (Körpertemperatur, aktueller barometrischer Druck, 38 Grad Celsius und Wasserdampfsättigung) korrigiert.

"Ein-Atemzug"-N₂-Test (Vitalkapazität, Phase III und "Closing Volume")

Nach dem N₂-Auswaschtest atmete das Tier ungehindert für mindestens 20 Minuten Umgebungsluft. Die ungeblockte Kanüle verblieb in ihrer Position. Nachdem das Tier ungefähr eine Stunde vorher Acepromazin erhalten hatte, wurde jetzt Sodium Pentobarbital 24,6 mg/kg langsam i.v. bis zur gewünschten Narkosetiefe initiiert.

Das Tier wurde mit dem Kopf nach oben in eine 30° geneigte Rückenlage gebracht. Ein Oesophagusballon wurde in den Oesophagus bis etwa zum mittleren Drittel eingeführt, um den Pleuradruck zu messen. Der Ballon, gefüllt mit 1,0 cm³ Luft, war durch einen 60 cm langen PE-240-Schlauch mit einem differentiellen Druck-Transducer verbunden. Der Druck wurde durch ein Wassermanometer kalibriert. Der transpulmonäre Druck (TPD) wurde als die Druckdifferenz zwischen dem Oesophagusballon und der Öffnung der Tracheostomakanüle errechnet. Das Volumen wurde aus der elektronischen Integration des Fließimpulses mit dem Fleish No. 1 Pneumotachograph bestimmt, die Prozent N₂ mit dem Rapid Response N₂ Analyzer. N₂-Konzentrationen versus Volumen wurden in einem X-Y Koordinatensystem aufgetragen.

Die Lungen wurden sodann zweimal mit Umgebungsluft auf +30 cm H₂O transpulmonaler Druck (TPD) aufgeblasen. Dieser Vorgang induzierte Apnoe. Darauf wurden die Lungen auf -10 cm H₂ TPD (Residualvolumen) kollabiert, worauf ein Aufblasen mit 100 % O₂ auf +30 cm H₂O TPD folgte (Totalkapazität). Die Lunge wurde wiederum auf das Residualvolumen kollabiert, wobei N₂-Konzentration versus Volumen auf dem X-Y Koordinatensystem aufgetragen wurde. Schließlich wurde die Lunge auf nahezu volle Totalkapazität aufgeblasen, um mögliche respiratorische Nachwirkungen des Kollabierens auf Residualvolumen zu verhindern. Die Inflations- und Deflationsgeschwindigkeit betrug 75 ml/sec. Die Vitalkapazität, Phase III (Steigung des alveolaren Plateaus) und das "Closing Volume" wurden aus dem Graphen errechnet (siehe Abbildung 7B).

Arterielle Blutgase

Unmittelbar nach Verabreichung des Natrium Pentobarbitals wurde Blut aus der A. Femoralis anaerob mit einer heparinhaltigen Glasspritze gewonnen. Das Blut wurde sofort analysiert, um Zeit induzierte Veränderungen der Parameter zu vermeiden. Ph, PaO_2 und PaCO_2 wurden bei 38°C mit dem Instrumentation Laboratory Blood Gas Analyzer Model 213 ermittelt. Das Meßinstrument wurde zweimal täglich kalibriert.

Oxyhämoglobin-Sättigung wurde aus einer arteriellen Blutprobe unter Verwendung des Instrumentation Laboratory Model 182 Co-Oximeter am Tag 0, 365, 730, 1.095, 1.460 und bei Studienende bestimmt. Der Hämoglobingehalt wurde mit dem Coulter Hemoglobinometer bestimmt.

EKG

Das EKG wurde in jährlichen Abschnitten am betäubten Tier gemessen. Die sechs Standardleitungen wurden registriert (I, II, III, aVR, aVL und aVF). Benutzt wurde ein Gold Brush ECG Verstärker und ein Gold Brush Model 2400 Recorder bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 ml/sec. Kalibriert wurde vor jedem Durchlauf mit einem 1 Millivolt-Ausschlag.

IV. LABORUNTERSUCHUNGEN

A ALLGEMEIN

Blutproben für die Hämatologie, Hämostasis und klinische Chemie wurden vor Versuchsbeginn, jährlich und vor Einschläferung abgenommen.

B METHODEN

Hämatologie

Blut für die hämatologischen Untersuchungen wurde aus der V. jugularis mit 5 ml Vacuumröhrchen mit Tripotassium EDTA als Antikoagulant abgenommen. Die ermittelten hämatologischen Parameter waren: Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hb-Gehalt, Hämatokrit und Erythrozytenparameter wie mittleres corpuskuläres Volumen (MCV), Färbekoeffizient Hb_E (MCH) und die Hämoglobinkonzentration (MCHC). Die Erythrozyten- und Leukozytenzählungen, der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration wurden mit einem Coulter Counter Model ZF-5 (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, Florida) bestimmt, die Thrombozytenwerte mit dem Technicon Autoanalyzer II (Technicon Instruments Corp., Tarrytown, New York). Die Erythrozytenparameter wurden durch den DEC Computer berechnet. Das Differentialblutbild wurde aus der Zählung von 100 Leukozyten erhoben (Wright-Giemsa Färbung).

Hämostasis

Als Kriterium für die Hämostasis galt Plättchenadhäsion. Blutproben wurden vor und nach dem Rauchen der ersten Zigarette des Tages entnommen. Das Blut wurde mittels eines Nr. 19 Butterfly aus der V. jugularis gewonnen und danach durch ein System mit Glaskügelchen bei einer Fließgeschwindigkeit von 3,5 ml/min forciert. Die ersten 2 ml wurden verworfen, jeweils der 3. und 4. ml in einem Röhrchen mit Tripotassium EDTA gesammelt. Aus diesen Proben wurde die Plättchenzahl bestimmt und mit der des Ganzblutes verglichen, um die Plättchenadhäsion in Prozent zu bestimmen.

Plättchenaggregationsversuche wurden nach der Methode von Born (1962) mit dem Platelet Aggregometer durchgeführt. Diese Methode fußt auf der Veränderung der Lichttransmission nach Zugabe der exogenen Startpromoter ADP und Kollagen. Blut wurde aus der V. jugularis in ein Röhrchen mit NaCitrat gesammelt. Plättchen-angereichertes Plasma (PAP) wurde durch Zentrifugieren der Blutprobe bei 500 x g für 10 min gewonnen. Das PLAP wurde rezentrifugiert bei 1.800 x g für 300 min, um plättchenvermindertes Plasma (PVP) zu erhalten. Die Proben wurden mit Plastikpipetten in Plastikröhrchen transferiert, abgedeckt und für eine Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen, dann analysiert. ADP und Kollagen wurden nach Anweisungen des Herstellers (Bio/Data Corp., Horsham, PLA.) vorbereitet, um Konzentrationen im Testsystem von 2×10^{-5} M und 0,26 mg/ml (der Hersteller weist darauf hin, daß die Konzentration der Kollagenreagenz von 0,19 bis 0,26 mg/ml variieren kann) zu erreichen.

Klinische Chemie

Blut für die klinische Chemie wurde aus der V. jugularis vor der ersten Zigarette des Tages abgenommen. 10 ml-Serum-Separationsröhrchen ohne Antikoagulant wurden benutzt, um fibrinfreie Proben zu gewährleisten. Die Gerinnung lief für 30 Minuten, danach wurde bei 1.800 x g für 12 Minuten zentrifugiert.

Serum-Protein-Elektrophorese wurde mit der Zip-Zone-Cellulose-Acetate-Methode durchgeführt. CPK- und LDH-Konzentrationen wurden aus frischen Serumproben mit dem Centrifichem Analyzer Model 400 (Union Carbide, Rye, New York) bestimmt. Gesamtprotein wurde aus Serumproben mit einem Refractometer bestimmt (American Optical, Buffalo, New York).

Qualitätskontrollen

Die Richtigkeit der Laboruntersuchungen wurde durch Routinekalibrierung der Instrumente mit kommerziell erhältlichen Standards gewährleistet.

Die Meßbereiche des Coulter Counter Model ZF-5 wurden durch die Coulter 4 C Cell Control (Coulter Electronics Inc., Hialeah, Florida) überprüft.

Das Coulter Hemoglobinometer wurde mit den Hämoglobin Standards Hb₁₀ und Hb₂₀ (Coulter Electronics Inc., Hialeah, Florida) kalibriert.

Der Technicon Autocounter Platelet Analyzer wurde vor jedem Gebrauch mit dem Tekni-Cal Normal Calibrator (Technicon Instruments Corp., Tarrytown, New York) kalibriert. Vor jedem Durchlauf des Autocounters wurde eine Sensitivitätsmessung durchgeführt und festgehalten. Der Platelet Calibrator wurde bei Empfang getestet, danach alle drei Monate bis Versuchsende.

Die klinisch-chemischen Tests (CPK und LDH) wurden durch kommerzielle Standards, Monitrol I und II (Dade Division, Am. Hospital Supplies Corp., Miami, Florida) überwacht. Die Elektrophorese wurde vor und nach jeweils sechs Proben mit der Dade Electrophoresis Control (Dade Division, Am. Hospital Supplies Corp., Miami, Florida) überwacht.

V. TERMINALE UNTERSUCHUNGEN

A ALLGEMEIN

Planmäßige Einschläferungen wurden an jeweils drei Hunden aus beiden Gruppen am Tag 365, 730, 1.095 und 1.460 durchgeführt, alle verbleibenden Tiere bei Studienende.

B METHODEN

Autopsie

Die Hunde, die zur Einschläferung bestimmt waren, wurden mit einer T-61^R (National Laboratories Corp., Subsidiary of Am. Hoechst Corp., Sommerville, New Jersey) i.v. Injektion eingeschläfert und danach ausgeblutet. Eine komplette Autopsie wurde nach jeder Einschläferung oder jedem Todesfall durchgeführt, jegliche makroskopische Veränderung wurde

festgehalten. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf die Organe des respiratorischen und kardiovaskulären Systems gerichtet.

Trachea und Lungen

Larynx, Trachea und Lungen wurden en bloc entfernt, gefolgt von visueller und palpatorischer Examination. Die Trachea wurde distal des tracheobronchialen Stomas durchtrennt, der proximale Anteil durch Längsschnitt eröffnet und auf makroskopische Läsionen untersucht. Der distale Anteil und die Lungen wurden in 10 % neutral gepuffertem Formalin unter ungefähr 25 cm Wasserdruck im Formalinbad über Nacht fixiert. Nach Fixierung wurde das Lungenvolumen durch Volumenverdrängung ermittelt.

Gewebsproben wurden aus allen sieben Lungenlappen entnommen. Zusätzlich wurden Schnitte aus der Tracheobronchialregion angefertigt.

Herz, Thymus, Brusttaorta und Oesophagus

Das Herz wurde gewogen und die Koronararterien mit 0,2 cm³ Formalin injiziert. Nach einer 5-minütigen Pause wurden die Koronararterien reseziert, das Herz geöffnet und auf makroskopische Läsionen geprüft. Die Durchmesser der Wände des rechten Ventrikels, linken Ventrikels und des interventrikularen Septums wurden gemessen und notiert.

Die Brusttaorta und der Oesophagus wurden geöffnet und auf makroskopische Läsionen untersucht. Alle Gewebe wurden in 10 % neutral gepuffertem Formalin fixiert.

Gewebsschnitte wurden von ausgewählten Regionen von Herz, Aorta, Oesophagus, Thymus und Koronararterien nach Fixierung angefertigt.

Beurteilung anderer Organe

Die folgenden Organe und Gewebe wurden aus jedem Hund entfernt, untersucht und in 10 % neutral gepuffertem Formalin fixiert. Schnitte wurden mit HE gefärbt.

Haut	Milz
Augen	Leber
mandibulare Speicheldrüsen	Gallenblase
peribronchiale Lymphknoten	Nieren
Oesophagus	Nebennieren
Schilddrüse	Harnblase
Magen	Prostata
Duodenum	Hoden
Jejunum	V. Femoralis
Ileum	Gehirn
Coecum	Rückenmark
Dickdarm	Hypophyse
Sternum (Mark, Knochen)	Diaphragma
	Pankreas

Histopathologie

Die Gewebeproben wurden von einem staatlich anerkannten Veterinärpathologen entnommen und mikroskopisch geprüft. Für die histologische Weiterverarbeitung und Auswertung waren die Experimental Pathology Laboratories Inc., Herndon, Virginia) verantwortlich.

VI STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung wurde der Student's-Test gewählt mit $p < 0,05$. Die Durchschnittswerte (Mean), die statistisch signifikant höher oder niedriger als die korrespondierenden Werte der Kontrollgruppe sind, wurden mit + bzw. - gekennzeichnet. Für alle Daten wurden der Durchschnittswert (Mean) und die Standardabweichung (S.D.) berechnet. N bezeichnet die Anzahl der Tiere in dem beurteilten Kollektiv.

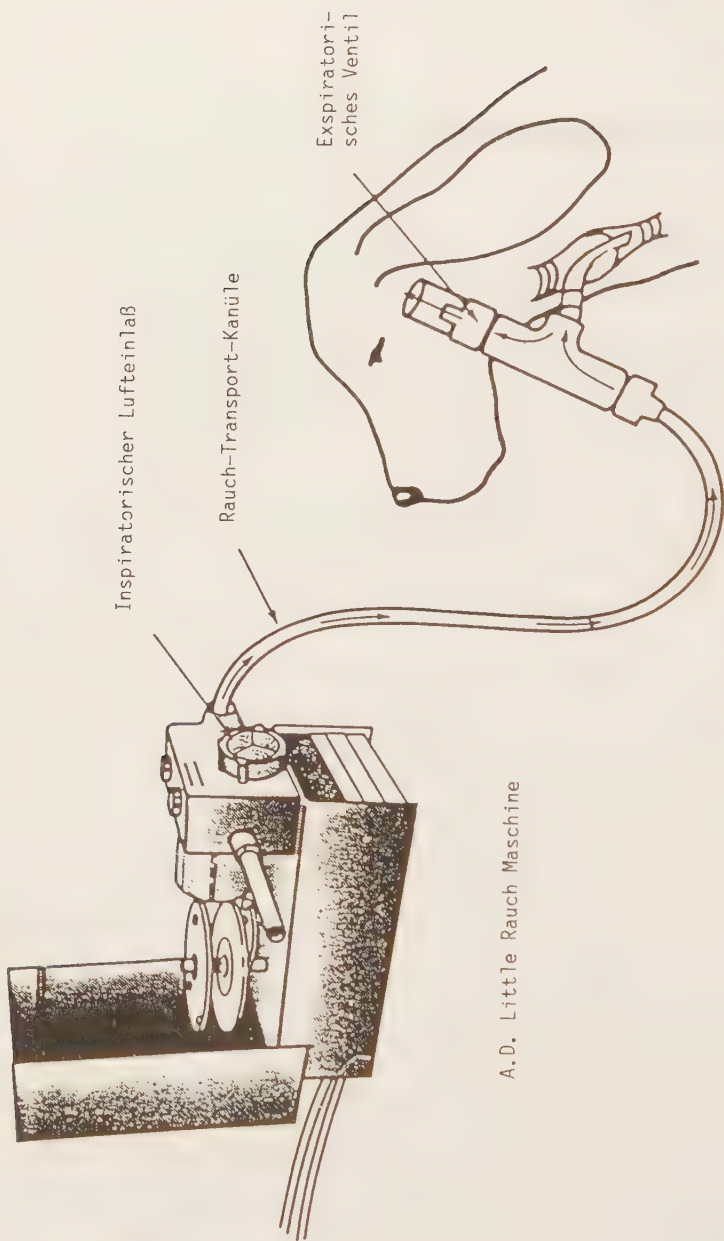
ERGEBNISSE (ABBILDUNGEN UND TABELLEN)

LISTE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

<u>Tab./</u> <u>Abb.</u>	<u>Titel</u>
1	Berauchungssystem für die chron. Berauchung tracheostomierter Hunde
2	Individuelle Mortalitäts- und Rauchexpositionsdaten
3	Durchschnittliche Körpergewichte
3 A	Durchschnittliche Körpergewichte / Graphik
4	Durchschnittliche Körpertemperatur
4 A	Durchschnittliche Körpertemperatur / Graphik
5	Durchschnittliche Atemfrequenz
5 A	Durchschnittliche Atemfrequenz / Graphik
6	Zusammenfassung der pulmonären Messungen
7 A	N ₂ Auswasch-Test / Graphik
7 B	Messung des alveolaren Plateaus und Closing Volume
7 C	Closing Volume / Graphik
7 D	Alveoläres Plateau / Graphik
8	Zusammenfassung der COHb-Messungen
9	Zusammenfassung der EKG-Daten
10	Zusammenfassung der hämatologischen Daten
11	Zusammenfassung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation
12	Zusammenfassung der Serum-Protein-Elektrophorese-Daten
13	Zusammenfassung der klinisch-chemischen Daten
14	Autopsie: Durchschnittliche Lungen- und Herzdaten

LISTE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN (Fortsetzung)

<u>Seite</u>	<u>Titel</u>
96-123	Histopathologische Inzidenz-Tabellen
124-143	Korrelation der makro- und histopathologischen Ergebnisse



A.D. Little Rauch Maschine

ABBILDUNG 1

Berauchungssystem für die chronische Berauchung
tracheostomierter Hunde

TABELLE 2

INDIVIDUELLE MORTALITÄTS- UND RAUCH-EXPOSITIONS-DATEN

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Todes- jahr	Todesart	Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten
A (4,0 mg Teer, 0,3 mg Nikotin)	D0039	Jahr 1	Tot aufgefunden	977
	D0013	Jahr 1	Planm. Einschl.	3.619
	D0029	Jahr 1	Planm. Einschl.	3.629
	D0031	Jahr 1	Planm. Einschl.	3.629
	D0019	Jahr 2	Planm. Einschl.	7.141
	D0041	Jahr 2	Planm. Einschl.	7.139
	D0043	Jahr 2	Planm. Einschl.	7.152
	D0044	Jahr 3	Planm. Einschl.	10.314
	D0070	Jahr 3	Planm. Einschl.	10.201
	D0110	Jahr 3	Planm. Einschl.	10.210
	D0007	Jahr 4	Tot aufgefunden	12.383
	D0012	Jahr 4	Planm. Einschl.	12.779
	D0027	Jahr 4	Planm. Einschl.	12.804
	D0032	Jahr 4	Planm. Einschl.	12.779
	D0001	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.361
	D0002	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.324
	D0005	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.364
	D0006	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.339
	D0008	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.362
	D0009	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.330
	D0010	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.234
	D0011	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.354
	D0014	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.226
	D0015	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.359
	D0020	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.248
	D0026	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.300
	D0035	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.154
	D0040	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.346
	D0051	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.260
	D0109	Jahr 5	Termin. Einschl.	15.307

TABELLE 2 (Forts.)

Versuchs- gruppe	Tier Nr.	Todes- jahr	Todesart	Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten
B (0,0 mg Teer, 0,0 mg Nikotin)	D0107	Jahr 1	Tot aufgefunden	-
	D0085	Jahr 1	Tot aufgefunden	-
	D0047	Jahr 1	Tot aufgefunden	-
	D0003	Jahr 1	Planm. Einschl.	-
	D0034	Jahr 1	Planm. Einschl.	-
	D0083	Jahr 1	Planm. Einschl.	-
	D0048	Jahr 2	Planm. Einschl.	-
	D0078	Jahr 2	Planm. Einschl.	-
	D0067	Jahr 2	Planm. Einschl.	-
	D0105	Jahr 3	Tot aufgefunden	-
	D0028	Jahr 3	Planm. Einschl.	-
	D0042	Jahr 3	Planm. Einschl.	-
	D0082	Jahr 3	Planm. Einschl.	-
	D0036	Jahr 4	Planm. Einschl.	-
	D0045	Jahr 4	Planm. Einschl.	-
	D0089	Jahr 4	Planm. Einschl.	-
	D0004	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0016	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0018	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0030	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0037	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0038	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0046	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0066	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0074	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0076	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0081	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0084	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0120	Jahr 5	Termin. Einschl.	-
	D0122	Jahr 5	Termin. Einschl.	-

TABELLE 3

DURCHSCHNITTliche KÖRPERGEWICHTE *)

Intervall Monat	K ö r p e r g e w i c h t e (k g)					
	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Studienbeginn	13,1	2,0	30	13,2	2,7	26
3	13,8	2,0	29	13,9	2,8	29
6	14,4	2,0	29	14,0	3,1	29
9	14,7	2,0	29	13,9	2,9	27
12	14,5	2,0	29	13,5	2,6	25
15	13,8	1,8	26	14,7	2,9	23
18	14,6	1,9	25	15,4	2,9	23
21	15,3	2,0	26	15,7	3,2	23
24	15,6	2,3	26	15,5	3,3	20
27	16,4	2,9	19	16,0	4,0	19
30	15,6	2,2	19	16,7	3,2	16
33	16,1	2,5	20	16,8	3,5	13
36	16,5	2,6	20	15,9	3,6	15
39	16,6	2,8	17	17,0	3,6	15
42	17,4	3,4	17	17,5	3,6	12
45	17,9	3,8	17	18,0	4,4	7
48	17,8	2,9	11	16,9	3,8	7
51	17,4	3,4	16	16,6	3,9	7
54	17,9	3,5	15	13,1	1,8	2
57	17,8	2,9	5	17,4	4,1	7

*) Körpergewichte wurden einmal wöchentlich während der Studie gemessen. Aus den gesammelten Werten wurden alle 3 Monate die durchschnittlichen Körpergewichte errechnet.

Wichtig: "N" ist aufgrund technischer oder organisatorischer Probleme während einiger Intervalle verschieden.

ABBILDUNG 3A
Durchschnittliche Körpergewichte



TABELLE 4

DURCHSCHNITTLLICHE KÖRPERTEMPERATUR *)

Intervall Monat	K ö r p e r t e m p e r a t u r (° C)					
	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Studienbeginn	38,7	0,3	30	38,7	0,7	26
3	38,2	0,4	30	38,4	0,3	29
6	38,4	0,6	29	38,2	0,2	10
9	38,3	0,4	29	38,2	0,4	25
12	38,7	0,3	26	38,3	0,7	24
15	38,3	0,4	25	38,1	0,3	21
18	38,3	0,4	26	37,9	0,3	23
21	37,9	0,2	26	37,9	0,4	23
24	37,8	0,2	26	38,4	0,6	20
27	38,2	0,4	19	37,9	0,3	19
30	38,1	0,3	20	38,0	0,3	16
33	37,8	0,4	20	38,2	0,6	13
36	37,8	0,3	20	38,1	0,5	15
39	37,8	0,4	16	38,2	0,2	15
42	38,1	0,2	17	38,1	0,4	11
45	37,7	0,2	17	37,9	0,3	7
48	37,9	0,4	11	38,2	0,4	7
51	37,9	0,2	16	38,2	0,2	7
54	37,8	0,3	15	38,1	0,0	1
57	37,6	0,3	5	37,9	0,1	7

*) Körpertemperaturen wurden einmal wöchentlich während der Studie gemessen. Aus den gesammelten Werten wurden alle 3 Monate die durchschnittlichen Körpertemperaturen errechnet.

Wichtig: "N" ist aufgrund technischer oder organisatorischer Probleme während einiger Intervalle verschieden.

ABBILDUNG 4A
Durchschnittliche Körpertemperatur

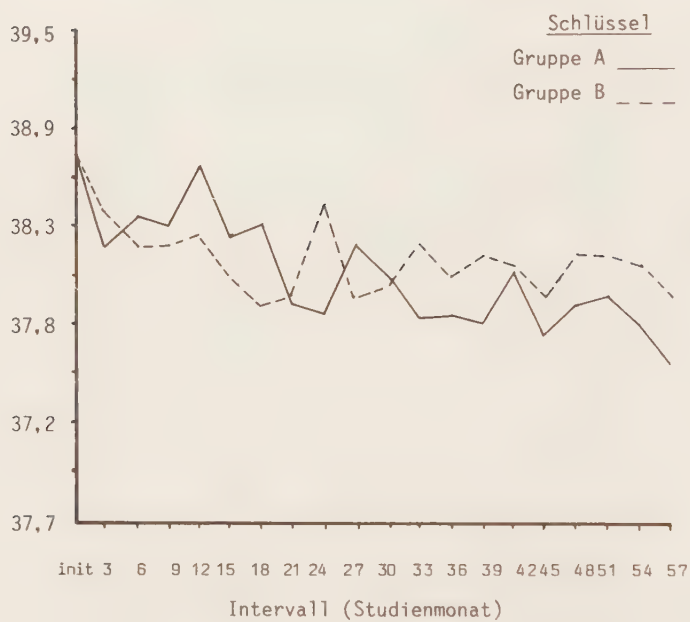


TABELLE 5

DURCHSCHNITTliche ATEMFREQUENZ *)

Intervall Monat	A t e m f r e q u e n z (A P M)					
	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Studienbeginn	33,3	4,1	30	28,0	6,9	3
3	25,9	2,3	27	30,2	6,2	28
6	25,4	3,0	29	27,2	6,8	23
9	31,7	4,5	29	28,3	4,3	26
12	31,4	6,4	26	27,2	4,9	24
15	28,5	4,3	26	24,6	3,4	21
18	28,8	3,4	26	28,8	4,5	23
21	32,0	5,5	26	28,3	4,5	23
24	25,1	3,1	26	28,9	5,6	20
27	30,1	4,9	19	26,5	3,8	19
30	26,8	4,9	20	31,5	4,4	16
33	31,0	3,1	20	29,8	4,5	13
36	31,8	3,3	20	31,5	8,8	15
39	31,0	3,7	16	28,5	3,7	15
42	31,2	4,1	17	32,7	10,1	11
45	28,9	2,2	17	28,0	5,7	7
48	29,8	3,3	11	25,1	3,0	7
51	27,5	4,1	16	28,0	4,6	7
54	28,5	3,7	15	24,0	0,0	1
57	28,8	3,3	5	25,7	2,1	7

*) Atemfrequenzen wurden einmal wöchentlich während der Studie gemessen. Aus den gesammelten Werten wurden alle 3 Monate die durchschnittlichen Atemfrequenzen errechnet.

Wichtig: "N" ist aufgrund technischer oder organisatorischer Probleme während einiger Intervalle verschieden.

ABBILDUNG 5A
Durchschnittliche Atemfrequenz

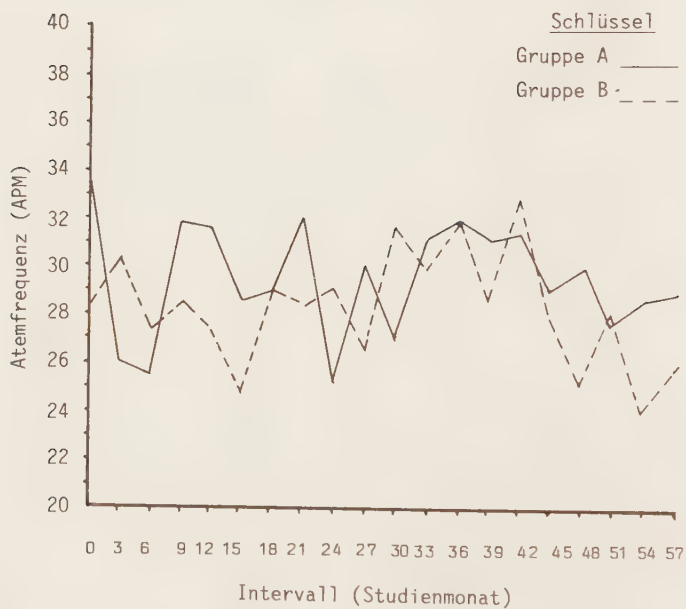


TABELLE 6

ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Studienbeginn

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	94,07	3,19	29	94,58	3,30	29
Hb (g/100 ml)	16,34	1,75	30	16,30	1,77	30
Art. Blutgase						
pH	7,44	0,04	29	7,42	0,04	30
PACO ₂ (mm Hg)	28,48	1,94	29	28,89	3,70	30
PAO ₂ (mm Hg)	76,89	10,57	29	78,69	11,34	30
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	6740,62	1070,25	29	7337,04	1908,69	30
Closing Volume (%)	2,58 ^{s+}	7,05	29	20,50	6,38	29
Vitalkapazität (ml/kg)	94,66	17,35	29	96,53	25,70	30
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	7,1 ^{s-}	2,40	29	9,10	4,60	30
Minutenvolumen (ml/min/kg)	240,25	65,87	29	251,91	112,67	30

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 6 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Ende Jahr 1

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	96,22	3,09	29	96,10	2,48	27
Hb (g/100 ml)	14,95	1,31	29	16,05	3,56	27
Art. Blutgase						
pH	7,45 ^{s+}	0,06	29	7,41	0,04	27
PACO ₂ (mm Hg)	34,95	3,33	29	35,98	5,53	27
PAO ₂ (mm Hg)	82,09 ^{s-}	12,49	29	93,74	15,46	27
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	7021,65 ^{s+}	1461,47	29	5997,11	1129,99	27
Closing Volume (%)	15,85	13,17	26	16,34	15,07	25
Vitalkapazität (ml/kg)	91,71	16,19	29	95,98	20,79	27
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	8,20	2,70	29	9,40	5,40	27
Minutenvolumen (ml/min/kg)	281,25	91,66	29	273,19	107,53	27

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 6 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Ende Jahr 2

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	95,12 ^{s+}	3,28	26	91,15	4,62	24
Hb (g/100 ml)	15,10 ^{s-}	1,40	26	15,95	1,12	24
Art. Blutgase						
pH	7,41 ^{s-}	0,04	26	7,49	0,13	24
PACO ₂ (mm Hg)	31,63 ^{s+}	2,33	26	25,27	4,32	24
PAO ₂ (mm Hg)	82,02 ^{s+}	17,27	26	58,50	14,45	24
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	6851,27	1217,19	26	6705,54	1845,32	24
Closing Volume (%)	21,92	5,78	26	21,85	6,42	24
Vitalkapazität (ml/kg)	75,97	19,15	26	79,71	19,43	24
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	7,70	2,50	26	8,60	3,10	24
Minutenvolumen (ml/min/kg)	246,08	73,28	26	275,87	99,74	24

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 6 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Ende Jahr 3

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	93,74 ^{s+}	3,69	23	86,00	8,36	20
Hb (g/100 ml)	14,82 ^{s-}	1,31	23	15,54	1,02	20
Art. Blutgase						
pH	7,42	0,04	23	7,41	0,05	20
PACO ₂ (mm Hg)	31,93	3,95	23	30,82	3,87	20
PAO ₂ (mm Hg)	72,51 ^{s+}	16,48	23	55,95	13,39	20
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	6923,57	1802,06	23	7140,71	1806,76	20
Closing Volume (%)	13,00	10,14	23	17,90	10,96	20
Vitalkapazität (ml/kg)	86,78	14,39	23	90,46	21,72	20
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	5,60 ^{s-}	1,60	23	6,80	1,70	20
Minutenvolumen (ml/min/kg)	223,07 ^{s-}	56,19	23	274,49	105,78	20

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 6 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Ende Jahr 4

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	92,55	3,49	19	90,64	6,20	17
Hb (g/100 ml)	15,66 ^{s-}	1,08	19	16,77	1,33	17
Art. Blutgase						
pH	7,37	0,04	19	7,37	0,05	17
PACO ₂ (mm Hg)	28,51 ^{s-}	3,64	19	34,22	8,02	17
PAO ₂ (mm Hg)	67,42	11,96	19	65,20	14,36	17
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	6645,84	1520,26	19	6103,04	1055,57	17
Closing Volume (%)	17,74	4,67	19	18,61	4,97	17
Vitalkapazität (ml/kg)	71,38	22,09	19	80,55	22,21	17
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	8,30	3,10	19	6,80	2,20	17
Minutenvolumen (ml/min/kg)	272,37	143,78	19	220,37	99,47	17

s = statistisch signifikant höher (+) oder niedriger (-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 6 (Forts.)

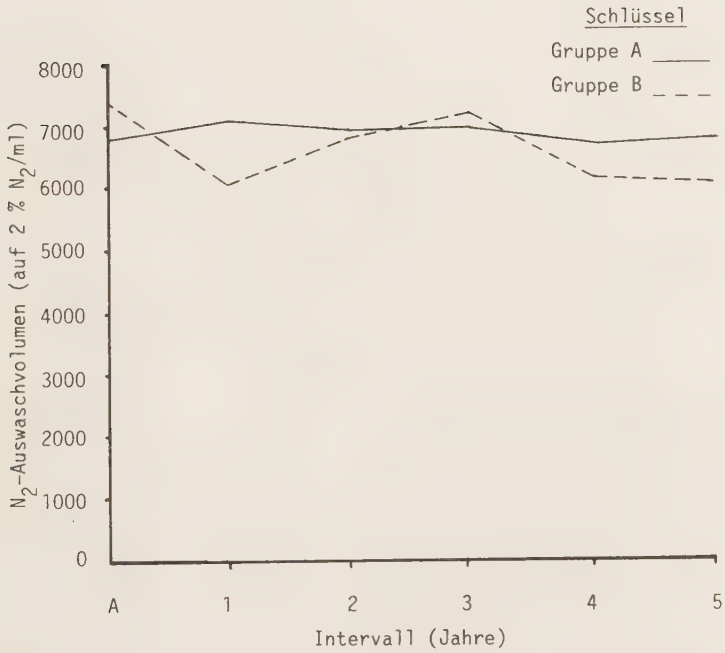
ZUSAMMENFASSUNG DER PULMONÄREN MESSUNGEN

Studierende

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
O ₂ Hb (%)	80,19	12,46	16	83,30	12,09	14
Hb (g/100 ml)	15,43	1,45	16	16,46	1,54	14
Art. Blutgase						
pH	7,41	0,04	16	7,39	0,03	14
PACO ₂ (mm Hg)	27,93	2,68	16	28,00	1,83	14
PAO ₂ (mm Hg)	48,45	14,57	16	53,36	15,39	14
N ₂ Auswasch-Vol. 2 % N ₂ (ml)	6735,83	1250,28	16	5997,52	1124,67	14
Closing Volume (%)	17,37	6,17	16	19,00	4,71	14
Vitalkapazität (ml/kg)	81,14	17,03	16	76,21	21,33	14
Alv. Plateau (% N ₂ /l)	6,70	2,00	16	7,80	3,00	14
Minutenvolumen (ml/min/kg)	212,05	91,51	16	256,19	90,27	14

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

ABBILDUNG 7A
N₂-Auswasch-Test



A = Ausgangswert, gemessen bei Studienbeginn.

Messung des Alveolaren Plateaus und Closing Volume

Phase I + II: Auswaschung des Totraumes.

Phase III: Auswaschung der Alveolen, dieses Plateau endet abrupt mit Phase IV. Der Übergang zwischen Phase III und IV wird zur Determination des Closing Volumes verwendet. Dieser Test fußt auf der Beobachtung, daß bestimmte Abschnitte der Luftwege sich anscheinend bei abnehmendem Lungenvolumen während der Expiration verschließen. Die unteren Lungenabschnitte entleeren sich zuerst und verschließen sich sodann, was in einem vermehrten Beitrag der oberen Luftwege zum expirierten Gasvolumen während Phase IV resultiert.

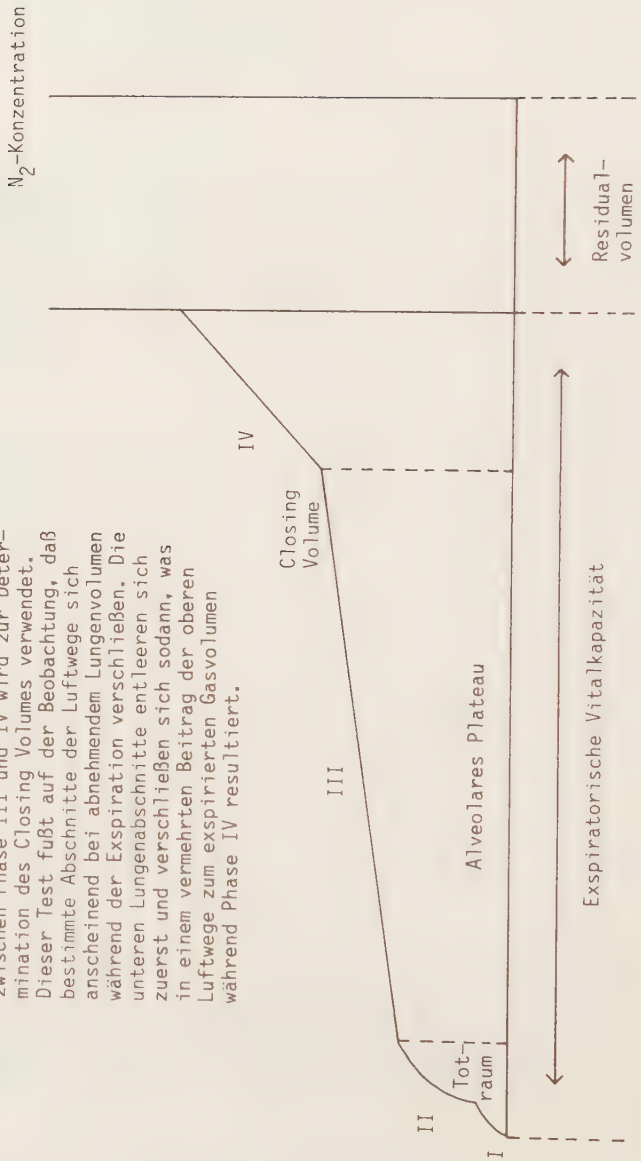
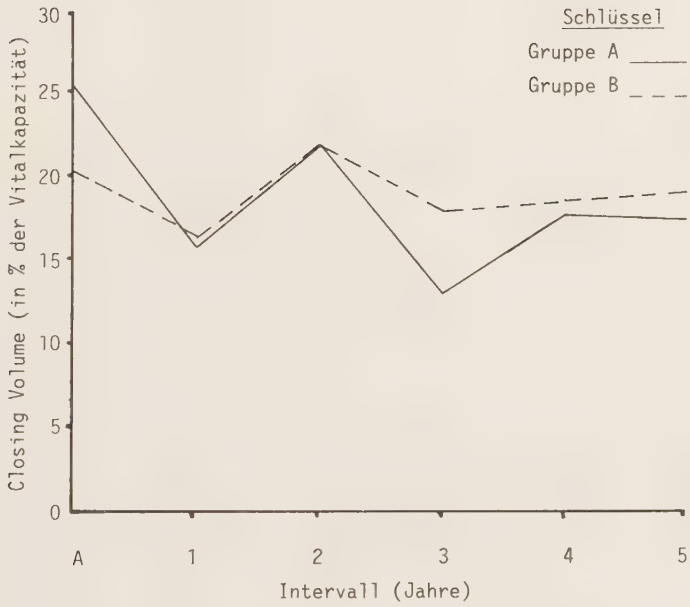
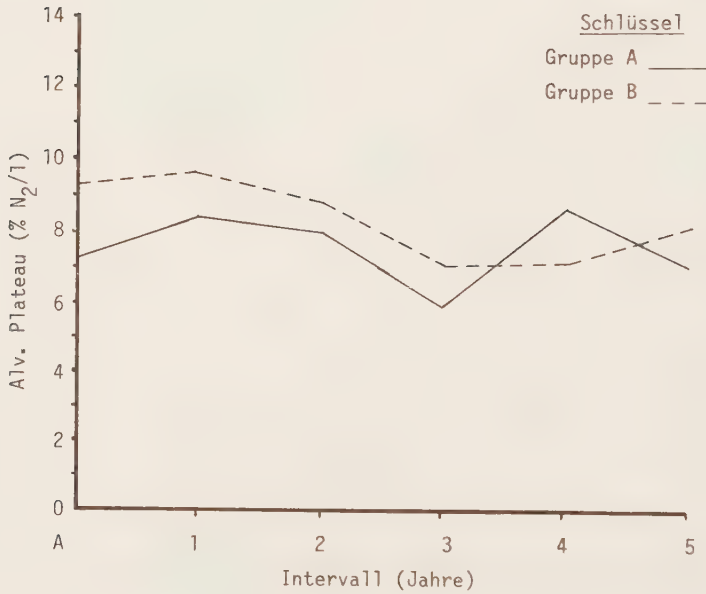


ABBILDUNG 7C
Closing Volume



A = Ausgangswert, gemessen bei Studienbeginn

ABBILDUNG 7D
Alveoläres Plateau



A = Ausgangswert, gemessen bei Studienbeginn

TABELLE 8

ZUSAMMENFASSUNG DER COHb-MESSUNGEN

Tag 30 bis 180

Gruppe	Tag 30		Tag 60		Tag 90		Tag 120		Tag 150		Tag 180		
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	
A	Mean	1,68	5,82	1,22	5,22	1,38	4,19	0,90	3,90	1,53	4,01	1,45	5,74
	S.D.	0,20	1,50	0,34	2,02	0,27	1,56	0,40	1,36	0,49	1,26	0,38	1,60
	N	30	30	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
B	Mean	1,49	1,80	1,04	0,99	1,09	1,31	1,22	1,29	1,47	1,45	1,76	1,55
	S.D.	0,33	0,82	0,30	0,38	0,23	0,57	0,47	1,26	0,62	0,58	0,68	0,74
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29

TABELLE 8 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 120 bis 365

Gruppe	Tag 210		Tag 240		Tag 270		Tag 300		Tag 330		Tag 365	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A												
Mean	1,18	4,30	1,47	2,79	1,34	3,83	--	--	1,54	4,28	0,66	3,54
S.D.	0,40	1,00	0,50	1,43	0,73	2,02	--	--	0,62	1,78	0,40	1,74
N	29	29	29	29	28	28	0	0	29	29	29	29
B												
Mean	1,19	1,12	1,26	1,52	1,35	1,31	1,10	1,87	1,15	1,26	0,97	0,97
S.D.	0,48	0,52	0,48	0,39	0,45	0,42	0,54	0,28	0,26	0,51	0,45	0,45
N	29	29	20	19	18	18	18	18	17	17	27	27

— = Proben wurden aufgrund maschineller Probleme nicht analysiert.

TABELLE 8 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 390 bis 540

Gruppe	Tag 390		Tag 420		Tag 450		Tag 480		Tag 510		Tag 540	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A												
Mean	0,84	3,10	0,94	5,56	1,15	4,85	2,18	6,59	1,92	5,45	2,03	4,48
S.D.	0,45	1,99	0,24	1,94	0,65	1,47	0,35	1,31	0,59	1,77	0,44	1,29
N	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
B												
Mean	1,20	1,08	1,68	1,66	1,71	1,95	2,31	1,88	2,22	2,32	2,38	2,17
S.D.	0,48	0,63	0,44	0,44	0,84	0,80	0,35	0,44	0,89	0,48	0,90	0,80
N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

TABELLE 8 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 570 bis 720

Gruppe	Tag 570		Tag 600		Tag 630		Tag 660		Tag 690		Tag 720	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A												
Mean	2,55	4,59	1,66	3,07	1,64	3,48	2,19	4,03	2,00	4,43	1,90	3,98
S.D.	0,44	1,41	0,36	1,17	0,36	1,77	0,25	1,55	0,66	1,78	0,28	1,11
N	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
B												
Mean	2,07	1,98	1,81	1,60	1,67	2,02	2,07	1,92	1,76	1,42	1,65	1,46
S.D.	0,51	0,55	0,30	0,41	0,27	0,82	0,72	0,49	0,54	0,34	0,59	0,38
N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

TABELLE 8 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 750 bis 900

Gruppe	Tag 750		Tag 780		Tag 810		Tag 840		Tag 870		Tag 900	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A												
Mean	1,27	3,40	1,13	3,64	0,75	2,88	1,12	4,01	1,57	4,64	2,07	6,09
S.D.	0,24	1,04	0,34	1,15	0,26	0,88	0,37	0,82	0,61	1,93	0,46	2,05
N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
B												
Mean	1,16	1,13	1,00	1,05	1,34	1,17	1,62	1,60	1,80	1,72	2,28	2,02
S.D.	0,35	0,56	0,40	0,44	0,67	0,70	0,46	0,46	0,57	0,47	0,36	0,50
N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21

TABELLE 8 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER COHb-MESSUNGEN

Tag 930 bis 1080

Gruppe	Tag 930		Tag 960		Tag 990		Tag 1020		Tag 1050		Tag 1080		
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	
A	Mean	2,10	3,68	1,86	5,95	1,86	4,32	1,83	5,31	1,91	6,45	1,96	5,26
	S.D.	0,38	0,99	0,37	1,67	0,29	1,51	0,32	0,98	0,40	1,18	0,52	1,00
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
B	Mean	2,20	2,15	2,14	1,97	1,95	1,74	1,80	1,52	1,75	1,91	1,83	2,49
	S.D.	0,29	0,43	0,46	0,39	0,55	0,63	0,40	0,52	0,53	0,38	0,53	1,24
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

TABELLE 8 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 1110 bis 1260

Gruppe	Tag 1110		Tag 1140		Tag 1170		Tag 1200		Tag 1230		Tag 1260	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A												
Mean	1,57	4,38	1,80	5,58	1,86	6,06	1,68	5,09	1,43	4,00	0,93	4,74
S.D.	0,36	0,88	0,42	1,10	0,34	1,32	0,41	0,94	0,45	1,06	0,44	1,71
N	20	20	20	20	19	19	20	20	20	19	20	20
B												
Mean	1,91	1,81	1,87	1,79	1,81	1,29	1,70	1,60	1,56	1,01	1,41	0,98
S.D.	0,43	0,39	0,57	0,33	0,51	0,49	0,39	0,65	0,54	0,48	0,35	0,25
N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	11a	11a

a Einige Hunde der Kontrollgruppe (Gr. B) konnten während eines Teils des Interdalls wegen technischer Probleme nicht rauchen. N ist niedriger, da an diesen Hunden der COHB Test nicht durchgeführt wurde.

TABELLE 8 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER COHb-MESSUNGEN

Tag 1290 bis 1440

Gruppe	Tag 1290		Tag 1320		Tag 1350		Tag 1380		Tag 1410		Tag 1440	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A	-- ^a	-- ^a	1,01	4,40	0,84	4,83	-- ^a	-- ^a	1,47	5,78	1,79	4,85
	--	--	0,47	1,27	0,54	1,48	--	--	0,35	1,45	0,44	1,10
	0	0	20	20	20	20	0	0	19	19	16 ^b	16 ^b
B	1,30	0,95	1,53	1,60	0,89	1,06	1,45	1,62	2,27	2,45	2,06	2,12
	0,49	0,63	0,45	0,34	0,48	0,45	0,79	0,50	1,23	1,24	0,82	0,82
	6 ^c	6 ^c	11 ^c	11 ^c	12 ^c	12 ^c	11 ^c	11 ^c	17	17	16 ^d	16 ^d

- a Einige Hunde der Gruppe A konnten während eines Teils d. Interv. wegen techn. Probleme nicht rauchen. N ist niedriger, da an diesen Hunden d. COHb Test nicht durchgeführt wurde.
b 3 Hunde, ausgew. für d. jährl. Einschlaf, wurden vor d. COHb Mess. getötet. Daher N = 16.
c Einige Hunde d. Kontr.gr. (B) konnten während eines Teils des Interv. wegen techn. Probleme nicht rauchen. N ist niedriger, da an diesen Hunden der COHb Test nicht durchgeführt wurde.
d 1 Hund, ausgew. für d. jährl. Einschlaf, wurde vor der COHb Messung getötet. Daher N = 16.

TABELLE 8 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 1470 bis 1620

Gruppe	Tag 1470 Prä Post	Tag 1500 Prä Post	Tag 1530 Prä Post	Tag 1560 Prä Post	Tag 1590 Prä Post	Tag 1620 Prä Post
A Mean	2,11 6,03	2,00 4,80	1,79 6,40	0,90 6,25	0,61 6,48	2,17 5,44
S.D.	0,77 1,40	0,86 1,08	0,76 1,91	1,06 2,17	0,86 1,09	0,68 1,42
N	16 16	16 16	16 16	16 16	16 16	16 16
B Mean	2,16 2,40	1,73 1,96	2,00 2,09	1,41 1,43	1,16 1,86	2,44 2,49
S.D.	1,32 1,24	0,83 0,53	1,00 1,26	0,87 0,96	0,97 0,91	0,61 0,74
N	14 14	14 14	14 14	14 14	14 14	9b 9b

a Hunde rauchten aufgrund techn. Probleme nicht regelmäßig während des Intervalls, der COHb Test wurde nicht durchgeführt.

b wie unter a

TABELLE 8 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER COHB-MESSUNGEN

Tag 1650 bis 1710

Gruppe	Tag 1650		Tag 1680		Tag 1710	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
A	--	--	1,91	4,66	2,93	6,56
	S.D.	--	0,94	1,62	0,62	2,79
	N	0a	16	16	16	16
B	2,36	1,88	2,66	1,91	2,21	1,91
	S.D.	1,40	0,56	1,18	1,14	1,07
	N	5b	14	14	14	14

a Hunde rauchten aufgrund techn. Probleme nicht regelmäßig während des Intervalls, der CoHb Test wurde nicht durchgeführt.

b wie unter a

TABELLE 9

ZUSAMMENFASSUNG DER EKG-DATEN

Gruppe	Herz- Frequenz (Schl./m)	PR Interval (msec)	QT Interval (msec)	A b n o r m a l (%)			
				P Zacke	QRS Kmpl.	ST Segment	T Zacke
A	Mean	120	Tag: 0 246				
	S.E.	2,70	3,79				
	N	28	28				
B	Mean	120	241				
	S.E.	4,84	4,03				
	N	20	20				
A	Mean	122	Tag: 365 247			17,20	
	S.E.	2,56	3,21				
	N	29	29				
B	Mean	129	250				3,70
	S.E.	3,22	3,87				
	N	27	27				

TABELLE 9 (Forts.)
ZUSAMMENFASSUNG DER EKG-DATEN

Gruppe	Herz- Frequenz (Schl/m)	PR Interval (msec)	QT Interval (msec)	A b n o r m a l (%)				
				P Zacke	QRS Komp1.	ST Segment	T Zacke	
A	Mean	110	Tag: 730 237			26,90	3,80	
	S.E.	4,83	3,51					
	N	26	26					
B	Mean	108	247	13,00				
	S.E.	2,98	5,52					
	N	23	23					
A	Mean	97	Tag: 1095 261			47,80	17,40	
	S.E.	3,72	4,70					
	N	23	23					
B	Mean	94	257			5,30	15,80	
	S.E.	2,89	4,72					
	N	19	19					

TABELLE 9 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER EKG-DATEN

Gruppe	Herz- Frequenz (Schl/m)	PR Interval (msec)	QT Interval (msec)	A b n o r m a l (%)			
				P Zacke	QRS Kmpl.	ST Segment	T Zacke
A	Mean	102	123	Tag: 1460 ^a			
	S.E.	4,59	3,65	254			
	N	19	19	5,79			
B	Mean	96	123	253			
	S.E.	2,92	3,92	3,10			
	N	12	12	8,30			
A	Mean	98	126	Tag: Studienende			
	S.E.	5,26	2,87	249			
	N	16	16	5,51			
B	Mean	92	129	257			
	S.E.	3,23	5,33	3,98			
	N	14	14	7,10			
				50,00			
				37,50			
				14,30			

^a EKG's einiger Hunde der Gruppe B waren aufgrund technischer Fehlfunktion nicht verwertbar.

TABELLE 10

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Studienbeginn

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	12,20	5,21	30	11,33	2,17	30
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	7,07	0,69	30	7,12	0,65	30
Hb (g/dl)	16,34	1,75	30	16,30	1,77	30
Hkt (%)	46,57	4,50	30	46,67	4,95	30
MCV (U)	65,4	2,70	30	64,90	2,60	30
MCH (Uug)	23,05	1,09	30	22,82	1,12	30
MCHC (g/dl)	35,01	0,78	30	34,90	1,27	30
Seg. Neutro (%)	64,70	7,90	30	66,20	7,60	30
Band Neutro (%)	3,70	3,10	30	4,70	3,70	30
Lymph (%)	27,8	9,00	30	25,10	7,80	30
Aty. Lymph (%)	0,50	0,90	30	0,30	0,50	30
Mono (%)	1,30	1,40	30	1,50	1,50	30
Eos (%)	2,00	2,10	30	2,20	1,90	30
Baso (%)	0,00	0,20	30	0,00	0,00	30
NRBC (%)	0,10	0,30	30	0,01	0,30	30
Thrombo ($\times 10^3/\text{cmm}$)	338,30	59,80	30	324,20	83,70	30

TABELLE 10 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Ende Jahr 1

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	12,10 ^{s+}	2,99	29	9,48	1,99	27
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6,11 ^{s-}	0,49	29	6,37	0,44	27
Hb (g/dl)	14,95	1,31	29	15,46	1,13	27
Hkt (%)	42,33 ^{s-}	3,96	29	44,80	3,21	27
MCV (U)	68,80	2,10	29	69,90	2,50	27
MCH (UUG)	24,43	0,79	29	24,21	0,87	27
MCHC (g/dl)	35,30 ^{s+}	1,01	29	34,46	1,04	27
Seg. Neutro (%)	71,00	8,20	29	66,40	9,30	27
Band Neutro (%)	1,00	1,60	29	0,30	0,70	27
Lymph (%)	21,30	6,00	29	24,30	8,80	27
Aty. Lymph (%)	0,70	0,90	29	0,30	1,30	27
Mono (%)	3,30	2,10	29	5,20	2,80	27
Eos (%)	2,80	2,50	29	3,60	2,50	27
Baso (%)	0,00	0,00	29	0,00	0,00	27
NRBC (%)	0,10	0,40	29	0,10	0,50	27
Thrombo ($\times 10^3/\text{cmm}$)	415,20 ^{s+}	125,10	29	310,70	83,80	27

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 10 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Ende Jahr 2

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	9,15	2,10	26	9,64	1,70	24
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6,21 ^{s-}	0,51	26	6,62	0,47	24
Hb (g/dl)	15,10 ^{s-}	1,40	26	15,95	1,12	24
Hkt (%)	44,00 ^{s-}	4,24	26	47,50	3,81	24
MCV (U)	70,20	2,40	26	71,30	2,80	24
MCH (UUG)	24,25	0,83	26	24,07	1,02	24
MCHC (g/dl)	34,30 ^{s+}	0,71	26	33,55	0,84	24
Seg. Neutro (%)	64,70	7,30	26	68,00	10,00	24
Band Neutro (%)	0,10	0,30	26	0,20	0,50	24
Lymph (%)	19,70	5,20	26	24,40	8,60	24
Aty. Lymph (%)	0,20	0,60	26	0,00	0,20	24
Mono (%)	8,30	4,60	26	3,50	2,00	24
Eos (%)	7,00	5,00	26	3,90	2,40	24
Baso (%)	0,00	0,00	26	0,00	0,00	24
NRBC (%)	0,20	0,60	26	0,20	0,40	24
Thrombo ($\times 10^3/\text{cmm}$)	301,30 ^{s-}	74,00	26	388,70	90,10	24

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 10 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Ende Jahr 3

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	9,33	2,78	23	8,47	1,26	20
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6,23	0,52	23	6,51	0,47	20
Hb (g/dl)	14,82 ^{s-}	1,31	23	15,68	1,05	20
Hkt (%)	43,89 ^{s-}	3,88	23	46,55	3,17	20
MCV (U)	70,50	2,70	23	71,70	3,40	20
MCH (UUG)	23,81	0,99	23	24,12	1,15	20
MCHC (g/dl)	33,79	1,02	23	33,70	0,69	20
Seg. Neutro (%)	69,10	8,00	23	61,80	7,00	20
Band Neutro (%)	0,20	0,50	23	0,10	0,30	20
Lymph (%)	21,90	7,70	23	27,40	7,60	20
Aty. Lymph (%)	0,30	0,60	23	0,10	0,40	20
Mono (%)	5,00	3,10	23	4,90	2,80	20
Eos (%)	3,60	2,30	23	5,80	4,60	20
Baso (%)	0,00	0,00	23	0,00	0,00	20
NRBC (%)	0,50	0,80	23	0,50	0,80	20
Thrombs ($\times 10^3/\text{cmm}$)	300,00 ^{s+}	48,60	23	234,00	50,70	20

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 10 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Ende Jahr 4

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	10,51	2,78	19	10,46	3,70	17
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6,31 ^{s-}	0,42	19	6,66	0,50	17
Hb (g/dl)	15,66 ^{s-}	1,08	19	16,77	1,33	17
Hkt (%)	46,26 ^{s-}	3,31	19	49,44	4,56	17
MCV (U)	73,40	2,90	19	74,30	4,20	17
MCH (UUG)	24,85	1,06	19	25,17	1,12	17
MCHC (g/dl)	33,88	0,91	19	33,98	1,16	17
Seg. Neutro (%)	65,80	9,50	19	62,70	8,10	17
Band Neutro (%)	0,30	0,60	19	0,00	0,00	17
Lymph (%)	24,20	8,30	19	27,50	9,90	17
Aty. Lymph (%)	0,10	0,20	19	0,20	0,60	17
Mono (%)	5,40	2,40	19	4,90	3,30	17
Eos (%)	4,30	2,70	19	4,60	2,30	17
Baso (%)	0,00	0,00	19	0,10	0,20	17
NRBC (%)	0,70	1,10	19	0,05	1,30	17
Thrombo ($\times 10^3/\text{cmm}$)	252,40	47,60	19	237,40	47,90	17

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 10 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄMATOLOGISCHEN DATEN

Ende Jahr 5

	A			B		
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N
Leu ($\times 10^3/\text{cmm}$)	10,16	2,94	16	9,03	1,90	14
Ery ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6,24	0,59	16	6,65	0,53	14
Hb (g/dl)	15,43	1,45	16	16,46	1,54	14
Hkt (%)	44,75	4,77	16	47,43	4,01	14
MCV (U)	71,80	3,49	16	71,40	4,50	14
MCH (UNG)	24,73	1,05	16	24,76	1,24	14
MCHC (g/dl)	34,56	1,55	16	34,71	1,36	14
Seg. Neutro (%)	67,30	10,90	16	66,50	8,50	14
Band Neutro (%)	0,20	0,20	16	0,10	0,40	14
Lymph (%)	23,40	8,40	16	26,00	9,60	14
Aty. Lymph (%)	0,30	0,60	16	0,20	0,40	14
Mono (%)	4,40	2,50	16	4,10	2,30	14
Eos (%)	3,30	3,20	16	3,00	3,00	14
Baso (%)	0,00	0,00	16	0,00	0,00	14
NRBC (%)	0,30	0,70	16	0,50	0,90	14
Thrombo ($\times 10^3/\text{cmm}$)	289,70 ⁺	45,30	16	238,20	61,70	14

+ = statistisch signifikant höher (+) oder niedriger (-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 11

ZUSAMMENFASSUNG DER THROMBOZYTEN ADHÄSION UND AGGREGATION

Studienbeginn

Gruppe		Prä-Exposition (% Adhäsion)	ADP 2×10^{-5} m Prä-Exposition (% Aggregation)	Kollagen 0,26 mg/ml Prä-Exposition (% Aggregation)
A	Mean	64,10	71,40	48,70
	S.D.	10,90	9,60	31,90
	N	10	10	3
B	Mean	58,90	74,90	45,30
	S.D.	16,80	8,10	20,30
	N	12	12	10

TABELLE 11 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER THROMBOZYTEN ADHÄSION UND AGGREGATION

Ende Jahr 1

Gruppe	Prä-Exposit. (% Adhäsion)	Post-Exposit. (% Adhäsion)	A D P 2×10^{-5} m Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)	K o l l a g e n 0,26 mg/ml Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)
A Mean	48,00	50,60	54,20	49,70	56,50	55,40
S.D.	10,80	14,70	8,90	10,60	9,00	11,20
N	12	12	12	12	12	12
B Mean	49,10	48,50	54,10	52,20	57,30	54,10
S.D.	8,40	9,20	10,10	13,20	6,50	9,90
N	12	12	12	12	12	12

TABELLE 11 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER THROMBOZYTEN ADHÄSION UND AGGREGATION

Ende Jahr 2

Gruppe	Prä-Exposit. (% Adhäsion)	Post-Exposit. (% Adhäsion)	A D P 2 x 10 ⁻⁵ m Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)	K o l l a g e n 0,26 mg/ml Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)
A Mean	40,50	34,60	37,20	40,60	46,10	48,80
S.D.	10,00	13,10	9,00	7,80	6,30	8,50
N	12	12	12	12	12	12
B Mean	29,80	33,80	27,90	32,80	35,40	34,60
S.D.	12,10	9,40	15,00	13,90	11,00	11,40
N	12	12	12	12	11	11

TABELLE 11 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER THROMBOZYTEN ADHÄSION UND AGGREGATION

Ende Jahr 3

Gruppe	Prä-Exposit. (% Adhäsion)	Post-Exposit. (% Adhäsion)	A D P 2×10^{-5} m Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)	K o l l a g e n 0,26 mg/ml Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)
A						
Mean	42,50	44,10	15,40	13,90	21,90	20,70
S.D.	14,30	16,90	6,10	6,40	7,50	5,60
N	12	12	10	10	9	7
B						
Mean	47,30	44,30	25,10	27,90	36,60	40,30
S.D.	11,20	11,50	11,00	7,50	8,90	10,50
N	10	10	10	10	9	9

TABELLE 11 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER ERGÄNZENDEN UNTERSUCHUNGEN

Ende Jahr 4

Gruppe	Prozent der (% der Gesamtzahl)	Prozent der (% der Gesamtzahl)	Prozent der (% der Gesamtzahl)	Prozent der (% der Gesamtzahl)
A. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
B. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
C. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
D. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
E. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
F. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
G. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
H. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
I. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
J. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
K. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
L. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
M. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
N. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
O. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
P. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
Q. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
R. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
S. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
T. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
U. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
V. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
W. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
X. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45
Y. Meist	54, 45	52, 50	52, 50	52, 50
Z. Meist	5, 55	5, 45	5, 45	5, 45

TABELLE 11 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER THROMBOZYTEN ADHÄSION UND AGGREGATION

Studierende

Gruppe	Prä-Exposit. (% Adhäsion)	Post-Exposit. (% Adhäsion)	A D P 2×10^{-5} m Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)	K o l l a g e n 0,26 mg/ml Prä-Exposit. (% Aggregat.)	Post-Exposit. (% Aggregat.)
A						
Mean	47,40	46,70	37,80	39,00	41,30	40,50
S.D.	12,80	13,70	11,90	12,70	6,00	7,50
N	11	11	11	11	11	11
B						
Mean	54,40	54,40	36,60	37,90	49,10	44,10
S.D.	11,10	15,50	19,40	14,00	2,40	15,60
N	9	9	9	9	9	9

TABELLE 12

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Studienbeginn

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	3,12	0,17	1,08	1,48	0,54	3,27	0,98
S.D.	0,36	0,05	0,17	0,23	0,21	0,46	0,20
N	30	30	30	30	30	30	30
B							
Mean	3,18	0,19	1,11	1,46	0,52	3,28	1,00
S.D.	0,37	0,05	0,19	0,22	0,25	0,50	0,22
N	30	30	30	30	30	30	30

TABELLE 12 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Ende Jahr 1

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	3,20	0,33	1,00	1,49	0,71	3,54	0,92
S.D.	0,24	0,18	0,23	0,25	0,18	0,47	0,14
N	29	29	29	29	29	29	29
B							
Mean	3,13	0,38	1,04	1,50	0,71	3,64	0,87
S.D.	0,24	0,17	0,23	0,19	0,15	0,31	0,08
N	27	27	27	27	27	27	27

TABELLE 12 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Ende Jahr 1

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	3,10	0,34	1,02	1,55	0,81	3,71	0,85
S.D.	0,27	0,11	0,20	0,28	0,20	0,47	0,16
N	26	26	26	26	26	26	26
B							
Mean	3,16	0,31	1,05	1,55	0,77	3,68	0,88
S.D.	0,27	0,11	0,20	0,24	0,22	0,47	0,18
N	24	24	24	24	24	24	24

TABELLE 12 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Ende Jahr 3

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	3,28	0,28	1,12	1,75	0,82	3,98	0,86
S.D.	0,30	0,11	0,30	0,46	0,19	0,84	0,22
N	23	23	23	23	23	23	23
B							
Mean	3,43	0,35	1,14	1,59	0,77	3,84	0,92
S.D.	0,27	0,14	0,22	0,26	0,37	0,61	0,17
N	20	20	20	20	20	20	20

TABELLE 12 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Ende Jahr 4

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	3,07	0,28 ^{s-}	1,14	1,77	0,88	4,08	0,78
S.D.	0,35	0,09	0,15	0,40	0,24	0,67	0,18
N	19	19	19	19	19	19	19
B							
Mean	3,06	0,45	1,00	1,66	0,89	4,00	0,78
S.D.	0,29	0,20	0,27	0,25	0,42	0,55	0,16
N	17	17	17	17	17	17	17

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B);
ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 12 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER SERUM-PROTEIN ELEKTROPHORESE DATEN

Studienende

Gruppe	Albumin (g/dl)	Alpha 1 (g/dl)	Alpha 2 (g/dl)	Beta (g/dl)	Gamma (g/dl)	Total Globulin (g/dl)	A:G Ratio
A							
Mean	2,88	0,39 ^{s+}	1,27	1,86	0,84	4,35	0,70
S.D.	0,48	0,18	0,23	0,54	0,27	0,85	0,22
N	16	16	16	16	16	16	16
B							
Mean	3,13	0,25	1,41	1,60	0,70	3,95	0,86
S.D.	0,66	0,12	0,38	0,31	0,38	0,86	0,37
N	14	14	14	14	14	14	14

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B);
ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 13

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCH-CHEMISCHEN DATEN

Studienbeginn und Ende Jahr 1

Gruppe	S t u d i e n b e g i n n			E n d e J a h r 1		
	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)
A	Mean	42,13	54,63	6,38		
	S.D.	25,69	17,93	0,53		
	N	30	30	30		
B	Mean	44,70	51,47	6,46		
	S.D.	31,91	20,37	0,50		
	N	30	30	30		
	Mean	61,79	51,31	6,73		
	S.D.	52,51	32,36	0,45		
	N	29	29	29		
	Mean	62,44	54,26	6,77		
	S.D.	45,34	30,57	0,45		
	N	27	27	27		

TABELLE 13 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCH-CHEMISCHEN DATEN

Ende Jahr 2 / Ende Jahr 3

Gruppe	E n d e J a h r 2			E n d e J a h r 3			
	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)	
A	Mean	77,81 ^{s+}	6,82	Mean	71,78	49,30	7,26
	S.D.	51,02	0,42	S.D.	33,02	16,42	0,73
	N	26	26	N	23	23	23
B	Mean	28,29	6,83	Mean	85,35	52,55	7,28
	S.D.	11,28	0,33	S.D.	71,39	21,06	0,51
	N	24	24	N	20	20	20

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B);
ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 13 (Forts.)

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCH-CHEMISCHEN DATEN

Ende Jahr 4 / Studienende

E n d e J a h r 4				S t u d i e n e n d e				
Gruppe	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)		LDH (IU/l)	CPK (IU/l)	Protein (g/dl)	
A	Mean	111,11	57,68	7,14	Mean	112,00 ^{s+}	58,81 ^{s+}	7,20
	S.D.	112,60	32,52	0,44	S.D.	64,93	14,81	0,76
	N	19	19	19	N	16	16	16
B	Mean	53,71	52,65	7,00	Mean	62,79	45,50	7,07
	S.D.	52,62	42,38	0,32	S.D.	43,56	10,80	0,50
	N	17	17	17	N	14	14	14

s = statistisch signifikant höher (s+) oder niedriger (s-) als der Wert der Kontrollgruppe (Gr. B); ermittelt mit dem Student's t-Test mit $p < 0,05$.

TABELLE 14

AUTOPSIE: DURCHSCHNITTICHE LUNGEN- UND HERZ-DATEN

1-Jahres-Einschläferung

Gruppe	H e r z - D a t e n					
	Terminales Körpergew. (kg)	Lungen Volumen ^a (ml)	Herz Gewicht (g)	Re.Ventrik., Wanddicke (cm)	Interventrik. Septum-Dicke (cm)	Li.Ventrik., Wanddicke (cm)
A						
Mean	14,00	550	94,90	0,40	1,00	1,10
S.D.	2,50	87	3,60	0,10	0,20	0,30
N	3	3	3	3	3	3
B						
Mean	13,90	723	112,70	0,60	1,50	1,30
S.D.	3,30	59	26,40	0,20	0,40	0,10
N	3	3	3	3	3	3

^a ermittelt durch Verdrängungs-Methode

TABELLE 14 (Forts.)

AUTOPSIE: DURCHSCHNITTICHE LUNGEN- UND HERZ-DATEN

2-Jahres-Einschläferung

Gruppe	Terminales Körpergew. (kg)	Lungen Volumen ^a (ml)	H e r z - D a t e n			
			Herz Gewicht (g)	Re.Ventrik., Wanddicke (cm)	Interventrik. Septum-Dicke (cm)	Li.Ventrik., Wanddicke (cm)
A	Mean	560	123,39	0,50	2,00	1,80
	S.D.	151	13,26	0,00	0,40	0,40
	N	3	3	3	3	3
B	Mean	727	118,77	0,60	1,50	1,50
	S.D.	232	33,95	0,10	0,40	0,40
	N	3	3	3	3	3

^a ermittelt durch Verdrängungs-Methode

TABELLE 14 (Forts.)

AUTOPSIE: DURCHSCHNITTICHE LUNGEN- UND HERZ-DATEN

3-Jahres-Einschläferung

Gruppe	Terminales Körpergew. (kg)	Lungen Volumen ^a (ml)	H e r z - D a t e n			
			Herz Gewicht (g)	Re.Ventrik., Wanddicke (cm)	Interventrik. Septum-Dicke (cm)	Li.Ventrik., Wanddicke (cm)
A						
Mean	15,10	485	114,24	0,70	1,30	1,20
S.D.	2,60	31	6,22	0,10	0,20	0,30
N	3	3	3	3	3	3
B						
Mean	15,90	517	125,17	0,60	1,30	1,20
S.D.	0,40	29	17,85	0,10	0,20	0,30
N	3	3	3	3	3	3

^a ermittelt durch Verdrängungs-Methode

TABELLE 14 (Forts.)

AUTOPSIE: DURCHSCHNITTliche LUNGEN- UND HERZ-DATEN

4-Jahres-Einschläferung

Gruppe	Terminales Körpergew. (kg)	Lungen Volumen ^a (ml)	H e r z D a t e n			
			Herz Gewicht (g)	Re. Ventrik., Wanddicke (cm)	Interventrik. Septum-Dicke (cm)	Li. Ventrik., Wanddicke (cm)
A	Mean	627	129,83	1,66	1,40	1,50
	S. D.	177	11,14	0,60	0,20	0,16
	N	3	3	3	3	3
B	Mean	563	121,94	0,70	1,50	1,50
	S. D.	119	35,48	0,36	0,30	0,40
	N	3	3	3	3	3

^a ermittelt durch Verdünnungs-Methode

TABELLE 14 (Forts.)

AUTOPSIE: DURCHSCHNITTICHE LUNGEN- UND HERZ-DATEN

5-Jahres-Einschläferung

Gruppe	Terminales Körpergew. (kg)	Lungen Volumen ^a (ml)	H e r z - D a t e n			
			Herz Gewicht (g)	Re.Ventrik., Wanddicke (cm)	Interventrik. Septum-Dicke (cm)	Li.Ventrik., Wanddicke (cm)
A						
Mean	17,50	358	126,79	0,40	0,60	1,40
S.D.	3,30	69	21,37	0,10	0,20	0,20
N	16	16	16	16	16	16
B						
Mean	17,10	371	120,89	0,50	0,60	1,50
S.D.	3,80	54	17,14	0,20	0,30	0,30
N	14	14	14	14	14	14

^a ermittelt durch Verdrängungs-Methode

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLEN

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 1-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B			
		D	D	D	D*	D	D	D*	D*
		0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	3	0	3	4	8
		3	9	1	9	3	4	7	3
LUNGE, LOB. APIK. LI.		X	X			X	X	X	
Stauung					1				1
Interalv. Fibrose		2			1				2
Atelektase							2		3
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.		2							
Emphysem								1	
LUNGE, LOB. APIK. RE.		X				X	X		X
Stauung					1				
Emphysem			1						2
Pigm. Makrophagen				1					1
Fokale Hämorrhagie							1		
LUNGE, LOB. CARD. LI.		X	X	X		X			X
Pigm. Makrophagen								2	
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.								3	
Fok. Mineralisation						1			
Fok. subakute Alveolitis								3	
Fok. Hämorrhagie							1		
Emphysem									2
LUNGE, LOB. CARD. RE.		X		X		X	X		X
Stauung					1				
Emphysem									2
Lymphozyt. Foci			1						
Fok. subakute Alveolitis							1	2	
Fok. Hämorrhagie							2		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Unauffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 1-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B				
		D	D	D	D*	D	D	D*	D	D*
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	3	0	3	4	8	8
		3	9	1	9	3	4	7	3	5
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.		X	X			X	X			
Stauung					1				1	2
Emphysem									2	
Fokale Hämorrhagie						1				
Intrabronchiale Ingesta					P					
Fokale subak. Alveolitis			2			1				
Atelektase							1			
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.		X				X	X			
Stauung					1				1	
Emphysem			1	1					1	
Pigmentierte Makrophagen			1							
Fokale Hämorrhagie						2				4
Fokale subak. Alveolitis						1				
Atelektasie							2			
Pleurafibrose						1				
LUNGE, LOB. AZYGOS		X	X	X		X	X	X		X
Stauung					1				1	
Fokale Hämorrhagie							1			
Emphysem									1	
TRACHEA			X			X	X	X		X
Fok. nekrotis. Tracheitis					3					
Subak. Tracheitis		1		1			3		1	
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN		X	X	X	X	X	X		X	X
Stauung								1		
Pigment									1	

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 1-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B					
		D	D	D	D*	D	D	D*	D	D*	D*
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	3	0	3	4	8	8	0
		3	9	1	9	3	4	7	3	5	7
AORTA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL		X	X	X	X	X	X		X	X	X
AV-Klappen-Fibrose									1		
HERZ, RE. VENTRIKEL		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KORONARART. LI.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KORONARART. RE.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, SEPTUM INTERVENTR.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
V. FEMORALIS		X	N	N	X	X	X	X	N	X	X
PROSTATA		X	X		X	X	X	X	X	X	X
Subakute Prostatitis					1						
HARNBLASE		X	X	I	X	X	X	X	X	X	X
MILZ		X	X				X		X	X	X
Lymphozyt. Depletion					3						
Stauung					1						
Siderot. Noduli						P		P			
HYPOPHYSE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NEBENNIEREN		X	X	X	X	X	X		N	X	X
Stauung									2		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 1-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B				
		D	D	D	D*	D	D	D*	D	D*
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	3	0	3	4	8	8
		3	9	1	9	3	4	7	3	5
SCHILDDRÜSE		X	X		X		X		X	X
Mikrofollikulär Lymphoz. Thyreoiditis				1		2		1		
NIEREN			X	X	X	X	X			X
Lymphoz. Nephritis Fokale Mineralisation Stauung		1						1		
						2			1	
LEBER		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stauung									1	
GALLENBLASE		X	X	X	A	X	X		X	X
Fokale Hämorrhagie Ödem Subserosale Hämorrhagie						2				
						2				
								2		
MAGEN		X	X	X	X	X	X	X	X	X
DUODENUM		X	X	X	X	X	X	X	X	X
JEJUNUM		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ILEUM		X	X	X	X	X	X	X	X	X
COECUM		X	X	X	X	X	X	X	X	X
KOLON		X	X	X	X	X	X	X	X	X
OESOPHAGUS										

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 1-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B					
		D	D	D	D*	D	D	D*	D	D*	D*
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	3	0	3	4	8	8	0
		3	9	1	9	3	4	7	3	5	7
TESTIS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAUT		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DIAPHRAGMA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RÜCKENMARK		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARIS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANKREAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STERNUM		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AUGE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GEHIRN		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hydrozephalus						1					
THYMUS											
Hämorrhagie						3					
SCHLEIMHAUT										N	
STOMAÖFFNUNG										N	
ZAHNFLEISCH					N						

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 2-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B		
	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0
	1	4	4	4	6	7
	9	1	3	8	7	8
LUNGE, LOB. APIK. LI.	X		X	X		
Fok. Pneumoz. Hyperpl.		1				1
Pigment. Makrophagen					1	
Fok. subak. Alveolitis						
LUNGE, LOB. APIK. RE.			X			X
Fok. subak. Alveolitis	1	2		1		
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.	1	1			1	
LUNGE, LOB. CARD. LI.	X	X	X	X	X	
Pigm. Makrophagen						1
LUNGE, LOB. CARD. RE.	X	X	X	X	X	
Pigm. Makrophagen						1
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.		X	X	X	X	X
Fok. subak. Alveolitis	2					
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.	2					
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.	X	X	X	X	X	X
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.						
LUNGE, LOB. AZYGOS	X	X	X	X		
Pigm. Makrophagen						1
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.					1	
TRACHEA	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel:

P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Unauffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 2-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B		
		D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0
		1	4	4	4	6	7
		9	1	3	8	7	8
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN		X	X		X	X	
Stauung Pigment				3			2
AORTA		X	X	X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL		X	X	X	X	X	X
HERZ, RE. VENTRIKEL		X	X		X	X	X
Fokale Myokarditis				1			
KORONARART. LI.		X	X	X	X	X	X
KORONARART. RE.		X	X	X	X	X	X
HERZ, SEPTUM INTERVENTR.		X	X	N	X	X	X
V. FEMORALIS		X	X	N	X	X	X
PROSTATA			X	X	X	X	X
Subakute Prostatitis			1				
HARNBLASE		X	X	X	X	X	X
MILZ		X		X	X	X	X
Fok. Lymphozyt. Hyperpl.				1			
HYPOPHYSE		X	X	X	X		X
Zyste						P	

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent 5 = Schwer
 1 = Minimal N = Kein Schnitt entnommen
 2 = Leicht A = Autolyse
 3 = Moderat X = Nicht auffällig
 4 = Mittelschwer I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 2-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B		
		D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0
		1	4	4	4	6	7
		9	1	3	8	7	8
NEBENNIERE		X	X	X	X	X	X
SCHILDDRÜSE		X		X	X	X	X
Lymphozyt. Thyroiditis				3			
NIEREN		X	X	X	X	X	X
LEBER		X		X	X	X	X
Pigment				2			
GALLENBLASE		X	X	X	X	X	X
MAGEN		X	X	X	X	X	X
DUODENUM		X	X	X	X	X	X
JEJUNUM		X	X	X	X	X	X
ILEUM		X	X	X	X	X	X
COECUM		X	X	X	X	X	X
KOLON		X	X	X	X	X	X
OESOPHAGUS		X	X	X	X	X	X
HODEN		X	X	X	X	X	X
HAUT		X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 2-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B		
		D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0
		1	4	4	4	6	7
		9	1	3	8	7	8
DIAPHRAGMA		N	X	N	X	X	X
RÜCKENMARK		X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARIS		X	X	X	X	X	X
PANKREAS		X	X	X	X	X	X
STERNUM		X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK		X	X	X	X	X	X
AUGE		X	X	X	X	X	X
GEHIRN		X	X	X	X	X	X
REKTUM							

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel:

P = Präsent	5 = Schwer
1 = Minimal	N = Kein Schnitt entnommen
2 = Leicht	A = Autolyse
3 = Moderat	X = Nicht auffällig
4 = Mittelschwer	I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 3-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B			
		D	D	D	D	D	D	D*
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		4	7	1	2	4	8	0
		4	0	0	8	2	2	5
LUNGE, LOB. APIK. LI.					X	X	X	X
Pigm. Makrophagen		1	1	1				
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.			1					
LUNGE, LOB. APIK. RE.				X	X		X	X
Pigm. Makrophagen		1	1					
Fok. Pleura Fibrose		2						
Fok. subak. Alveolitis			1					
Fok. Fibrose						2		
LUNGE, LOB. CARD. LI.					X	X	X	
Pigm. Makrophagen		1	1	1				
Fok. subak. Alveolitis								2
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.								1
LUNGE, LOB. CARD. RE.				X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen		1	1					
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.				X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen								
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.				X		X	X	X
Pigm. Makrophagen		1		1				
Fok. subak. Alveolitis		3						
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.		3						
Fok. akute Pneumonitis						3		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Unauffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 3-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe
A

Gruppe
B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D*
	0	0	0		0	0	0	0
	0	0	0		0	0	0	0
	4	7	1		2	4	8	0
	4	0	0		8	2	2	5
LUNGE, LOB. AZYGOS	X				X	X	X	X
Pigm. Makrophagen	1		1					
TRACHEA	X	X	X		X	X	X	X
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN	X						X	
Stauung Pigment	2		3		1	1		1
AORTA	X	X	X		X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL	X	X	X		X	X	X	X
HERZ, RE. VENTRIKEL	X	X	X		X	X	X	X
KORONARART. LI.	X	X	X		X	X	X	X
KORONARART. RE.	X	X	X		X	X	X	X
HERZ, SEPTUM INTERVENTR.	X	X	X		X	X	X	X
V. FEMORALIS	N	N	X		X	X	X	X
PROSTATA	X	X	X		X	X	X	X
HARNBLASE	X	X	X		X	X	X	X
MILZ	X	X	X		X		X	X
Stauung						2		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 3-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B			
		D	D	D	D	D	D	D*
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		4	7	1	2	4	8	0
		4	0	0	8	2	2	5
HYPOPHYSE		X	X		X	X	N	
Zyste		P						P
NEBENNIEREN		X	X	X	X	X	X	X
SCHILDDRÜSE		X	X		X	X	X	X
C-Zell-Adenom	P							
Lmyphozyt. Thyroiditis	3							
Follik. Zell-Hyperplasie	3							
NIEREN		X	X		X	X	X	X
Fokale Mineralisation	1							
LEBER		X	X	X	X	X	X	
Stauung								4
GALLENBLASE		X	X	X	X	X	X	X
MAGEN		X	X	X	X	X	X	X
DUODENUM		X	X	X	X	X	X	X
JEJUNUM		X	X	X	X	X	X	X
ILEUM		X	X	X	X	X	X	X
COECUM		X	X	X	X	X	X	X
KOLON		X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer
5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 3-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A			Gruppe B			
		D	D	D	D	D	D	D*
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		4	7	1	2	4	8	0
		4	0	0	8	2	2	5
OESOPHAGUS		X	X	X	X	X	X	X
HODEN		X	X	X	X	X	X	X
HAUT		X	X	X	X	X	X	
Fokale Dermatitis								1
DIAPHRAGMA		X	X	X	X	X	X	X
RÜCKENMARK		X	X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARIS		X	X	X	X	X		X
Fok. subak. Adenitis								1
PANKREAS		X	X	X	X	X	X	
Stauung								2
STERNUM		X	X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK		X	X	X	X	X	X	X
AUGE		X	X	X	X	X	X	X
GEHIRN		X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer
5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE
Planmäßige 4-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B		
		D*	D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		0	1	2	3	3	4	8
		7	2	7	2	6	5	9
LUNGE, LOB. APIK. LI.						X	X	X
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.			1					
Pigm. Makrophagen		1	1	1	1			
LUNGE, LOB. APIK. RE.		X	X			X		X
Pigm. Makrophagen				1	1			
Fok. Granulom. Pneumonie						1		
LUNGE, LOB. CARD. LI.							X	X
Pigm. Makrophagen		1	1	1	1		X	X
Emphysem						1		
LUNGE, LOB. CARD. RE.		X					X	X
Fok. Alveolzell Hyperplas.			4					
Pigm. Makrophagen			1	1	1			
Emphysem						2		
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.		X					X	X
Pigm. Makrophagen			1	1	1			
Emphysem						2		
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.		X			X			
Pigm. Makrophagen			1	1				
Fok. subak. Alveolitis							1	
Pleura Fibrose								1
Emphysem						2		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Unauffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 4-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B		
		D*	D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		0	1	2	3	3	4	8
		7	2	7	2	6	5	9
LUNGE, LOB. AZYGOS					X		X	X
Pigm. Makrophagen Emphysem		1	1	1		2		
TRACHEA		X	X	X	X	X	X	X
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN								
Pigment		1	1	1	1	1	1	1
AORTA		N	X	X	X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL		X	X	X	X	X		X
AV-Klappen-Fibrose						N		
HERZ, RE. VENTRIKEL		X	X	X	X	X		X
AV-Klappen-Fibrose						N		
KORONARART. LI.			X	X	X	X	X	X
Media-Degeneration		5						
KORONARART. RE.			X	X	X	X	X	X
Media-Degeneration		4						
IV-SEPTUM			X	X	X	X	X	X
Arterielle Media-Degeneration		3						

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent 5 = Schwer
 1 = Minimal N = Kein Schnitt entnommen
 2 = Leicht A = Autolyse
 3 = Moderat X = Nicht auffällig
 4 = Mittelschwer I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE
Planmäßige 4-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B		
		D*	D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		0	1	2	3	3	4	8
		7	2	7	2	6	5	9
V. FEMORALIS		N	X	N	X	X	X	X
PROSTATA		N	X		X	X	X	X
Follikularzyste				P				
HARNBLASE		N	X	X	X	X	X	X
MILZ		X	X	X	X	X		
Hämorrhag. Infarkt Siderot. Nodulus							P	P
HYPOPHYSE		X	N	X	X	X	X	
Zyste								P
NEBENNIEREN		X	X	X	X	X	X	X
SCHILDDRÜSE			X		X	X		X
Zystischer Follikel Chron. fibros. Thyroiditis Follikular-Zyste		5		P			P	
NIEREN			X	X		X	X	X
Kortikale Zyste Glomerulonephritis Interstit. Nephritis		1 1		P				
LEBER			X	X	X	X	X	X
Vakuolenbildung		1					1	

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer
5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 4-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde	Tier- Nummer	Gruppe A				Gruppe B		
		D*	D	D	D	D	D	D
		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
		0	1	2	3	3	4	8
		7	2	7	2	6	5	9
GALLENBLASE		N	X	X	X	X	X	X
MAGEN		N	X	X	X	X	X	X
DUODENUM		N	X	X	X	X	X	X
JEJUNUM		N	X	X	X	X	X	X
ILEUM		N	X	X	X	X	X	X
COECUM		N	X	X	X	X	X	X
KOLON		N	X	X	X	X	X	X
OESOPHAGUS		X	X	X	X	X	X	X
HODEN		X	X	X	X	X	X	X
DIAPHRAGMA		N	X	X	X	X	X	X
RÜCKENMARK		X	X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARES			X	X	X	X	X	X
Fok. subak. Adenitis		1						
PANKREAS		X	X	X	X	X	X	X
STERNUM		X	X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK		X	X	X	X	X	X	X
AUGE		X	X	X	X	X	X	X
GEHIRN		X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel:

P = Präsent

1 = Minimal

2 = Leicht

3 = Moderat

4 = Mittelschwer

5 = Schwer

N = Kein Schnitt entnommen

A = Autolyse

X = Nicht auffällig

I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe A

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	0	
	1	2	5	6	8	9	0	1	4	5	0	6	5	0	1	9	
LUNGE, LOB. APIK. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		
Pigm. Makrophagen											1					1	1
LUNGE, LOB. APIK. RE.			X	X		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen					1			1	1								2
Fok. Pneumozyt. Hyperpl.	1																
LUNGE, LOB. CARD. LI.	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen								1									1
LUNGE, LOB. CARD. RE.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X		X
Pigm. Makrophagen												1				1	
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen												1					
Fok. subak. Alveolitis												1					
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	X
Pigm. Makrophagen								1				2					
Fok. subak. Alveolitis												1					
LUNGE, LOB. AZYGOS	X	X	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	
Pigm. Makrophagen					1												1
Fok. subak. Alveolitis												1					
TRACHEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer
5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe A

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	0	
	1	2	5	6	8	9	0	1	4	5	0	6	5	0	1	9	
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN																	
Pigment Stauung	1	1	2		1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	
AORTA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, RE. VENTRIKEL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KORONARART. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KORONARART. RE.	X	X	N	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Fok. subak. Periarteritis	1																
HERZ, SEPTUM INTERVENTR.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
V. FEMORALIS	X	N	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PROSTATA	X	X			X			X	X	X						X	X
Subakute Prostatitis					1						2	1					
Follikularzyste			P					P				P	P	P			
Atrophie					2												
Chron. Prostatitis													3				
HARNBLASE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MILZ	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X		X	X	
Fok. Lymphozyt. Hyperpl.										2				3			3

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel:

P = Präsent

1 = Minimal

2 = Leicht

3 = Moderat

4 = Mittelschwer

5 = Schwer

N = Kein Schnitt entnommen

A = Autolyse

X = Nicht auffällig

I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe A

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	0	
	1	2	5	6	8	9	0	1	4	5	0	6	5	0	1	9	
HYPOPHYSE		X		X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Zyste	P		P			P					P						
NEBENNIEREN Lymphzyt. Fokus	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
										1							
SCHILDDRÜSE	X				X	X	X					X		X	X	X	
C-Zell-Hyperplasie		2	2					3			2		4				
Lmyphozyt. Thyroiditis				1						3			2				
Zystischer Follikel									P								
Chron. fibrosierende Thyroiditis														3			
NIEREN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Subak. Nephritis											2						
LEBER	X	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X
Fokale Kapselfibrose			4														
Interlobul. Fibrose			1														
Fok. subkaps. Hepatitis										2							
Subak. Pericholangitis												1					
Zentrilobuläre																	
Hepatozytomegalie												1					
GALLENBLASE	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atrophie			3														
Mukosafibrose			2														
MAGEN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe A

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	0	0
	1	2	5	6	8	9	0	1	4	5	0	6	5	0	1	9	
DUODENUM	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stauung	1																
JEJUNUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ILEUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
COECUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KOLON	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OESOPHAGUS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HODEN			X		X	X	X	X	X			X	X	X	X		
Atrophie	1			2						1	3					2	
Hypospermatogenese				4						1						1	
Zyste		P															
Granulome																P	
HAUT	X	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	X	N	X	X	N
DIAPHRAGMA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RÜCKENMARK	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANKREAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STERNUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe A

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	0	
	1	2	5	6	8	9	0	1	4	5	0	6	5	0	1	9	
AUGE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GEHIRN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MENINGEN					X		X		X							X	
MESENTERIUM Fok. nekrot. Steatitis															P		
MANDIBUL. LYMPHKNOTEN	N																
Stauung										2							
SCROTUM Akute Epidermitis																	
										3							
STOMA																	
Subakute Entzündung										2							
Subakute Dermatitis															1		

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer
5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	3	3	3	4	6	7	7	8	8	2	2	
	4	6	8	0	7	8	6	6	4	6	1	4	0	2	
LUNGE, LOB. APIK. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LUNGE, LOB. APIK. RE.	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
Emphysem											1				
LUNGE, LOB. CARD. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
Emphysem											1				
LUNGE, LOB. CARD. RE.	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X
Fok. subak. Alveolitis												1			
Emphysem											1				
LUNGE, LOB. DIAPHR. LI.			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X
Fok. suppurat. Pneumonie	3														
Emphysem											1				
LUNGE, LOB. DIAPHR. RE.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LUNGE, LOB. AZYGOS	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X
Emphysem											1				
Fok. subak. Alveolitis													1		
TRACHEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Subakute Tracheitis												3			
PERIBRONCH. LYMPHKNOTEN Pigment			X												
	1	1		1	2	1	3	1	1	2	2	1	1	1	

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	3	3	3	4	6	7	7	8	8	2	2	
	4	6	8	0	7	8	6	6	4	6	1	4	0	2	
AORTA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, LI. VENTRIKEL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, RE. VENTRIKEL		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AV-Klappen-Hämatozyste	P														
KORONARART. LI.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KORONARART. RE.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HERZ, SEPTUM INTERVENTR.	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X
Fok. subak. Myokarditis												1			
V. FEMORALIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PROSTATA		X	X		X		X	X	X		X		X		
Subakute Prostatitis	1												2		2
Follikularzyste				P		P				P				P	
HARNBLASE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MILZ	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	
Fok. Lymphozyt. Hyperpl.								3							
Pigment								2				1			
HYPOPHYSE			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Adenom															
Zyste	P	P								P					

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	3	3	3	4	6	7	7	8	8	2	2	
	4	6	8	0	7	8	6	6	4	6	1	4	0	2	
NEBENNIEREN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Kortik. Adenom														P	
SCHILDDRÜSE	X			X					X	X				X	X
Follikelzell Adenom		P													
C-Zell-Hyperplasie						1				1		1			
C-Zell-Adenom												P			
Lymphozyt. Thyroiditis			1				1								
Zystischer Follikel					P										
Zyste, NOS								P							
NIEREN		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kortik. Zyste	P														
Subakute Nephritis			1												
LEBER	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fok. Hyperplasie			2												
GALLENBLASE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mukosa-Zyste	P														
MAGEN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DUODENUM	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Stauung								1							
JEJUNUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ILEUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
1 = Minimal
2 = Leicht
3 = Moderat
4 = Mittelschwer

5 = Schwer
N = Kein Schnitt entnommen
A = Autolyse
X = Nicht auffällig
I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	3	3	3	4	6	7	7	8	8	2	2	2
	4	6	8	0	7	8	6	6	4	6	1	4	0	2	
COECUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KOLON	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OESOPHAGUS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HODEN	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Tumor d.interstit. Zellen								P							
Atrophie								2							
Hypospermatogenese								1							
HAUT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DIAPHRAGMA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RÜCKENMARK	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GLAND. MANDIBULARIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANKREAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STERNUM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KNOCHENMARK	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AUGE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GEHIRN		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fok. lymphozyt Enzephalit.	1														

* Moribund/Tot aufgefunden

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer
 5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

HISTOPATHOLOGISCHE INZIDENZ-TABELLE

Planmäßige 5-Jahres-Einschläferung

Männliche Hunde

Gruppe B

Tier- Nummer	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	3	3	3	4	6	7	7	8	8	2	2	
	4	6	8	0	7	8	6	6	4	6	1	4	0	2	
MENINGEN	X														
PERIKARD	X														
MESENTERIUM															
Lymphangiektasie	3														
Stauung	2														

Schlüssel: P = Präsent
 1 = Minimal
 2 = Leicht
 3 = Moderat
 4 = Mittelschwer

5 = Schwer
 N = Kein Schnitt entnommen
 A = Autolyse
 X = Nicht auffällig
 I = Inkompletter Schnitt

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
1-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Plamm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0013	Lungen	Fok. Areale v. unkollab. leicht rosa Lungengewebe	Keine korrespond. Läsion (KKL)
D0029	Lungen - Lob. apik. li. - Lob. card. li. u. re.	Leicht rosa Farbton und Areale mit unkollab. Lungengewebe	- KKL -
	Lungen - Lob. card. li.	3-4 mm fester, rötlicher, nodulärer Bezirk an d. Margo post.	- KKL -
	Lungen - Lob. apik. re.	2-3 cm weiß gestreifte Areale und fok. Areale v. unkollab. Lung.gew.	Emphysem
D0031	Prostata	Vergrößert	Subakute Prostatitis
	Leber	Hell gesprenkelt m. betonter Lubulation	- KKL -
	Milz	Dunkelblau-bräunlich, prall mit Blut gefüllt	Stauung
	Lungen	Fok. atelektat. Bereiche, erscheinen dunkel und verkleinert; Areale v. leicht rosa - und unkollab. Lungengewebe	Fokale subakute Alveolitis

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
1-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Moribund / tot aufgef. Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
C0039	Augen (Konjunktiva)	Zyanotisch	- KKL -
	Milz	Kleiner als normal, gesprenkelt	Lymphozyt. Depletion
	Nebennieren	Kleiner als normal	- KKL -
	Leber	Deutl. vergrößert, bronzefarben m. betonten Lobulation, abgerundete Ränder	- KKL -
	Lungen	Gestaut mit verstreuten Atelektasiebereichen	Stauung
	Trachea	Mukosa gestaut, Spuren von weißem, schaumigen Mukus zus. m. regurgitierten Speiseresten	Fokale nekrotis. Tracheitis; Intra-bronch. Ingesta (Lobus diaphragm.)
	Zahnfleisch	Zyanotisch	Kein Schnitt entnommen

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
1-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0034	Lungen Prostata	Fok. Areale v. unkollabiertem Lungengewebe, alle Lobi Vergrößert	- KKL - - KKL -
D0083	Lungen Herz - linker Ventrikel	Dunkelrot u. schwer; diffuses, leichtes Emphysem; palpierbare, kleine, feste Knötchen im Parenchym Verdickt, derb und hypertrophiert	Atelektasie; Fok. subakute Alveolitis - KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
1-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Moribund / tot aufgef. Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0047	Lungen	Dunkelrot gefleckt	Fok. Hämorrhagie
	Lungen – Lob. diaphr. re.	Verdickte, weiße Pleura	Pleurafibrose
	Trachea	Rötlicher Schaum	Subakute Tracheitis
	Magen	Rötl. Mukus vermischt mit Futter und Stoma- oder Gummiteilen	– KKL –
	Milz – Facies parietalis	Dunkelrote, gefleckte Areale, 2-3 cm Durchmesser	Siderotische Knötchen
	Herz	Vergrößert	– KKL –
	Herz – AV Klappen li.	Verdickt und trüb	AV Klappen Fibrose
	Thymus	Zahlreiche Petechien	Hämorrhagie
	Kolon	Zahlr. weiße Knötchen auf der Schleimhautoberfläche, Durchmesser 1-2 mm	– KKL –
	Schleimhäute	Zyanotisch	Kein Schnitt entnommen
D0085	Stomaöffnung	Leichte, blutige Absonderung von der Stomaöffnung	Kein Schnitt entnommen

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
1-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Moribund / tot aufgef. Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0085 (Fort- setz.)	Milz	Hellbraune Farbe, schwarzes Areal am ventralen Rand, Durchmesser 2 cm	- KKL -
	Nieren	Gestaut	Stauung
	Leber	Dunkelbraun	Stauung
	Gallenblase	Subserosale Ekchymose	Subseros. Hämorrhagie
	Herz	Zwei 2 mm Durchm. subepikardiale rote Flecken an d. Apex	- KKL -
	Gastrointest. Trakt	Mukosa gestaut u. segmentale Ekchymose Gebiete	- KKL - (Ileum)
	Lungen	Gestaut und ödematös	Stauung
	Trachea	Große Mengen weißes, schaum. Mat.	- KKL -
	Venen	Luftblasen	- KKL - (V. Femoralis)
	Lungenlappen	Geschwollen mit dunklen Flecken	Fok. Hämorrhagie
D0107	Leber	Stark vergrößert	- KKL -
	Bronch. Lymphknoten	Vergrößert	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
2-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0019	Harnblase	Zystische Konkremente, unregelmäßig geformt, Durchm. 2 cm; verdickte Mukosa	- KKL -
	Lungen - Lob. apik. li.	Körnig-rauher Oberflächenbezirk, Durchmesser 1 cm	- KKL -
D0041	Milz	Noduläres, spheroides Gebilde, Durchmesser 1 cm; leicht vergrößert	Fok. lymphozyt. Hyperplasie
	Prostata	Leicht vergrößert	- KKL -
	Lungen - Lob. diaphr. li.	Zwei Knötchen, 0,5-1,0 cm Durchmesser spheroidal	- KKL -
	Lungen - Lob. diaphr. re.	Ein rundes, derbes Knötchen, Durchmesser 0,5 cm	- KKL -
	Rektum	Erhabenes, rundes, polypöses Gebilde auf d. Mukosa nahe des Anus	- KKL -
D0043	Prostata	Vergrößert	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
2-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0028	Dünndarm - Duodenum, Ileum	Unregelmäßige "Rötung" der Mukosa	Stauung (Ileum)
D0042	Lungen - Lob. apik. re.	Kleines, derbes, weißes, ovoides Knötchen; Durchmesser 0,4 mm Umgebung weißlich	Fokale Fibrose
D0082	Prostata	Moderat vergrößert	- KKL -
D0067	Lungen - beide Lob. diaphr.	Vereinzelte, derbe, knotenartige rötliche Erhebungen; Durchmesser 1 mm	Fok. Pneumozyt. Hyperplasie (Lob. diaphr. re.)

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
3-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0044	Hoden (links)	Vergrößert 2 x	- KKL -
D0070	Lungen - beide lob. apik.	Zahlreiche, verstreute, weiße Foci; Durchmesser 0,3-0,7 cm; offensichtlich superfiziell; Lob. apik. lt. außerdem weißer, glatter Fokus, Größe 1,5x1,5 cm	Fok. subak. Alveolitis Fok. Pneumozyt. Hyper- plasie

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
3-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Moribund / tot aufgef. Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0105	Milz	Gesprenkelt	- KKL -
	Nieren - beide	Sehr derb	- KKL -
	Prostata	Stark vergrößert	- KKL -
	Harnblase	Derb	- KKL -
	Herz	Vergrößert 10 x	- KKL -
	Lungen	Weich und gesprenkelt	- KKL -
	Hypophyse	Klare Zyste, Durchmesser 0,4 cm	Zyste

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
4-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung. Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0012	Lungen	Lungen kollabierten nicht bei Eröffnung des Thorax, waren schwammig, bräunlich verfärbt m. zahlreichen stecknadelkopfgroßen, schwarzen Flecken auf allen Lungenlappen	Pigmentierte Makrophagen
	Lungen ~ Lob. card. re.	Zellmasse, 0,5x0,5 cm Durchmesser	Fok. Alveolarzell Hyperplasie
	Prostata	Vergrößert 2-3x	- KKL -
D0027	Epithelkörperchen re. u. Schilddrüse	Verkleinert	- KKL - (Schilddrüse)
	Lungen	Leichte bräunliche Verfärbung und zahlreiche stecknadelkopfgroße, schwarze Flecken auf allen Lungenlappen	Pigmentierte Makrophagen
	Prostata	Vergrößert 2-3x	Follikul. Zyste
D0032	Lungen	Leichte bräunliche Verfärbung und zahlreiche stecknadelkopfgroße, schwarze Flecken auf allen Lungenlappen	Pigmentierte Makrophagen
	Prostata	Leicht vergrößert	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
4-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Moribund / tot aufgef. Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0007	Ohr - re. ventral	Tumor, Durchmesser 2 cm	Kein Schnitt entnommen
	Leber	Gesprekelt	Vakuolenbildung
	Nieren - beide	Gespr., leicht vergrößert, gerötet.	Glomerulonephritis; interstit. Nephritis
	Herz	Koronarart. u. Äste erweitert mit kalzifiziertem Material, schwere Koronararteriosklerose	Mediadegeneration (Koronargefäße)
	Prostata	Vergrößert 5x	Kein Schnitt entnommen
	Harnblase	Erweitert	Kein Schnitt entnommen

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
4-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0045	Trachea	Zwei erhabene Knötchen, 4x4 mm proximal des Stomas	- KKL -
	Schilddrüse - re.	6x4x3 mm klarer Knoten auf d. Facies lateralis	Follikul. Zyste
	Gallenblase	Multiple, schwarze Knötchen in d. Mukosa; Größe 0,1-1,0 mm	- KKL -
	Prostata	Moderate bilat. symmetrische Vergröß.	- KKL -
	Herz - AV Klappe re.	Moderat verdickt	AV Klappen Fibrose (Herz, re. Ventrik.)
	Herz - AV Klappe li.	Leichte Verdickung im Bereich d. Ansatzes d. Chordae tendinae	AV Klappen Fibrose (Herz, li. Ventrik.)
D0089	Ileum	Mukosa leicht gerötet	- KKL -
	Prostata	Leicht vergrößert	- KKL -
	Hypophyse	Flüssigkeitsgef. Zyste, Durchm. 0,5 cm	Zyste
	Lungen - Pleura beider Lob. diaphr.	Weißer Flecken	Pleurafibrose (Lungen - Lob. diaphr. re.)

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0001	Mandibul. Lymphknoten	Grau	Kein Schnitt entnommen
	Hoden – links	Kryptorchismus	Atrophie; Aspermatogen.
	Renale Kortex	Moderat gestreift	– KKL – (Niere)
	Duodenum	Gerötet m. einigen erhabenen roten Foci	– KKL –
D0002	Hoden – rechts	Zyste unter d. Tunika	Zyste
	Lungen	Bleich m. weißen Foci auf d. li. Lappen	– KKL –
D0005	Skrotum	Krusten	Akute Epidermitis
	Leber	Oberfläche der Leberlappen rau und abgerundet	Fokale Kapselfibrose; Interlobulärfibrose
	Peribronch. Lymphknoten	Dunkel	Pigment
	Lungen	Multiple dunkle und weiße Foci	– KKL –
	Gallenblase	Geschrumpft, leer	Atrophie; Mukosafibrose
	Leber	Abgerundete Ränder	Interlobulärfibrose
	Duodenum bis Jejunum	Mukosa gerötet	– KKL –

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0006	Hoden - rechts	Klein	Atrophie; Hypospermatogenese
	Schilddrüse - links	Leicht vergrößert	Lymphozyt. Thyroiditis
D0008	Meningen	Getrübt	- KKL -
D0009	Prostata	Klein, geschrumpft	Atrophie
D0010	Lungen	Bleich, kollabierten schlecht; Lob. diaphr. re. erhabener Knoten, Durchm. 1x1,5 cm	- KKL -
	Stoma	Leichte Vernarbung	Subakute Entzündung
	Prostata	Zystisch und verfärbt	Follikularzyste
	Magen	Eingedrückte Areale im non-glandulären Abschnitt	- KKL -
	Dünndarm	Gerötet	Stauung (Dundenum)
	Meningen	Getrübt	- KKL -
D0011	Mandibul. Lymphknoten	Grau	Stauung
	Milz	Rauhe Oberfläche	- KKL -

KONSTANTEN DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE S. Labors Einschlägigkeit

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A. Plasm. F. einschlägigkeit Fleckart: A

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makroanatomisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
00011 (Fort- setz.)	Duodenum	Mukosa leicht erodiert	- KKL -
	Gehirn - Zerebrum re.	Kleiner weißer Fokus	- KKL -
00014	Milz	Kleiner Knoten nahe Hilus, Durchmesser 1x0,8 cm	Fok. Lymphozyt. Hyper- plas.
	Lungen	Kollabieren nur langsam	- KKL -
	Meningen	Getrübt	- KKL -
00015	Stoma	Leichte Vernarbung	Subakute Dermatitis
	Leber	Mehrere eingedrückte weißl. Foci	Fok. subkapsul. Hepa- titis
00020	Hoden	Klein	Atrophie; Aspermatozo- nese
	Lungen	Multiple weiße Foci	Fok. subakute Alveoliti- tis
00026	Prostata	Rotlich verfärbte Areale	Subakute Prostatitis; Follikulargyste
	Harnblase	Rote Mukosa	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: A-Planm. Einschläferung Zigarette: UA

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0035	Schilddrüse – Lob. re. u. li.	Scheinen klein	Chron. fibros. Thyroiditis
	Mesenterium	Nekrotischer Fettknoten	Fok. nekrotis. Steatitis
	Milz	Kapsulärer Fettknoten, Durchmesser 0,5x1,0 cm; erhabener Knoten im Hilusbereich, Durchmesser 2,5x2,5 cm	Fok. Lymphozyt. Hyperplasie
	Lungen	Subpleurale Mosaik-Muster	– KKL –
	Prostata	Vergrößert und zystisch	Follikularzyste; chron. Prostatitis
D0040	Lungen	Multiple grau-grüne u. helle Foci	– KKL –
D0051	Nebenniere re.	Etwas verformt, sonst normal	– KKL –
	Meningen	Stellenweise getrübt	– KKL –
	Lungen	Mehrere dunkle Areale	– KKL –
D0109	Hoden – re.	Klein	Atrophie; Hypospermato-genese

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0046	Schilddrüse - li.	Zyste	Zyste, NOS
	Hoden	Beide klein und dunkel	Interstitialzelltumor; Atrophie
	Prostata	Vergrößert und verfärbt	-KKL -
	Milz	Zwei Knötchen, Durchm. 1x0,5 cm	Fok. Lymphozyt. Hyperplasie
	Fett (Mesenterium)	Knoten	Stauung; Lymphangiektasie (Mesenterium)
D0066	Duodenum	Mukosa gerötet	Stauung
	Stoma	Leichte Vernarbung	Kein Schnitt entnommen
	Lungen	Multiple, dunkle Foci	- KKL -
D0074	Nebennieren - li.	Klein	- KKL -
D0076	Prostata	Zystisch, verfärbt	Follikulär Zyste
D0081	Lungen	Vereinzelt weiße Flecken	- KKL -
	Duodenum	Mehrere erhabene Areale mit zentraler Vertiefung	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0084	Lungen	Weiß und dunkle Foci auf beiden Lob. diaphr.	- KKL -
D0004	Niere - re.	Kortikale Zyste	Kortikale Zyste
	Lungen - Lob. diaphr. li.	Derber Knoten, Durchmesser 0,5x1,0 cm	Fok. suppurat. Pneumonie
	Meningen	Getrübt	Fok. Lymphozyt. Enzephalitis
D0016	Epithelkörperchen (?)	Vergrößert (ragen erheblich aus der Schilddrüse hervor)	Follikulärzell Adenom (Schilddrüse)
	Milz	Extrimitas post. geschwollen, 3x Normalgröße	- KKL -
	Prostata	Klein	- KKL -
D0018	Hoden - li.	Klein, Kryptorchismus	- KKL -
	Leber - Lob. caudatus laeral. li. u. re.	Alle drei Lobi weisen kleine erhabene Knötchen auf, Durchmesser ca. 1x2 cm; Schnittfläche leicht heller, aber von gleicher Konsistenz wie das Lebergewebe	Fok. Hyperplasie
	Lungen - Lob. diaphr. re.	Weißer Focus	- KKL -

KORRELATION DER MAKRO- UND HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNISSE
5-Jahres-Einschläferung

Spezies: Hund Geschlecht: Männlich Gruppe: B-Planm. Einschläferung Zigarette: SHAM

Tier Nr.	Gewebe entnommen von:	Makropathologisches Ergebnis:	Histopathologisches Ergebnis:
D0037	Trachea	Petechien auf d. Mukosa in d. Umgebung des Stoma	- KKL -
	Lungen	Mehrere weiße Foci	- KKL -
D0030	Perikard	Luft im Perikard	- KKL -
	Lungen	Einzelne helle und dunkle Areale	- KKL -
D0038	Prostata	Verfärbt, kleine Zysten	Follikular Zysten

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Mortalität

Die Mortalität lag bei 7 % für die rauchende Gruppe A und bei 13 % für die Kontrollgruppe B.

Gruppe A verlor unplanmäßig 2 Tiere (1 Tier Jahr 1, 1 Tier Jahr 4, Gruppe B 4 Tiere (3 Tiere Jahr 1, 1 Tier Jahr 3). Alle 4 Tiere aus Gruppe A und B, die während des ersten Versuchsjahres starben, wiesen Infektionen der tiefen Atemwege auf. Die Todesursache des während des 3. Jahres verstorbenen Tieres der Gruppe B konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden. Der Hund der Gruppe A, der während des 4. Jahres starb, war stark übergewichtig und verstarb an Herz-Kreislaufversagen.

Die individuellen Mortalitätsdaten eines jeden Tieres (Todesjahr und -art) sowie die Gesamtzahl der gerauchten Zigaretten finden sich in Tabelle 2, Seite 39/40.

Körpergewicht

Bei beiden Gruppen fand sich eine annähernd konstante Gewichtszunahme während der 5-Jahres-Periode. Die Tiere der Gruppe A nahmen durchschnittlich um 36 % von 13 auf ca. 18 kg zu, die Tiere der Gruppe B um 32 % von ca. 13 auf ca. 17,5 kg.

Die durchschnittlichen Körpergewichte und ihre graphische Darstellung siehe Tabelle 3 bzw. Abbildung 3A, Seite 41/42.

Körpertemperatur

Die durchschnittliche Körpertemperatur der Gruppe A fiel bei schwankendem Verlauf von 38,8 °C am Tag 0 auf 37,6 °C bei Versuchsende, die der Gruppe B von 38,8 °C auf 38,0 °C. Ungefähr ab der Hälfte der Versuchsdauer wies die rauchende Gruppe A eine ca. 0,4 °C niedrigere Körpertemperatur als die Kontrollgruppe bis zum Versuchsende auf.

Die durchschnittliche Körpertemperatur sowie ihre graphische Darstellung finden sich in Tabelle 4 bzw. Abbildung 4A, Seite 43/44.

Atemfrequenz

Für Gruppe A lag die durchschnittliche Atemfrequenz bei Versuchsbeginn bei 33 Atemzügen pro Minute (APM) und fiel auf 28 APM bei Versuchsende. Die Werte für Gruppe B fielen von 28 APM bei Versuchsbeginn auf 26 APM bei Versuchsende. Die Werte beider Gruppen zeigten einen stark schwankenden Verlauf.

Die durchschnittlichen Atemfrequenzen sowie deren graphische Darstellung finden sich in Tabelle 5 bzw. Abbildung 5A, Seite 45/46.

LUNGENFUNKTION

N₂-Auswaschtest

Die jährlichen Durchschnittswerte für beide Gruppen sind nachfolgend zusammengefaßt. (Siehe auch Tabelle 6 sowie Abbildung 7A, Seite 47 bis 52 bzw. 53.)

N ₂ -Auswaschvol. (ml)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	6.740	7.021 ^{s+}	6.851	6.924	6.646	6.736
B (Kontr.-Gr.)	7.337	5.997	6.706	7.141	6.103	5.998

Die Werte der Gruppe A waren signifikant höher als die der Kontrollgruppe am Ende des 1. Jahres, lagen jedoch wieder im Bereich der Kontrollgruppe vom Ende des 2. Jahres bis zum Versuchsende. Die Werte der Gruppe A blieben über die gesamte Versuchsdauer in derselben Größenordnung.

"Closing Volume"

Die jährlichen Durchschnittswerte für beide Gruppen sind nachfolgend zusammengefaßt. (Siehe auch Tabelle 6 sowie Abbildung 7B u. C, Seite 47 bis 52 bzw. 54/55).

<u>"Closing Volume" (in % der Vitalkapazität)</u>						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	25,6 ^{S+}	15,9	21,9	13,0	17,7	17,4
B (Kontr.-Gr.)	20,5	16,3	21,9	17,9	18,6	19,0

Die Werte der Gruppe A waren statistisch signifikant höher als die der Kontrollgruppe B bei Versuchsbeginn. Im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen mehr.

Alveolares Plateau

Die jährlichen Durchschnittswerte für beide Gruppen sind nachfolgend zusammengefaßt. (Siehe auch Tabelle 6 sowie Abbildung 7B u. D, Seite 47 bis 52 bzw. 54/56.)

Alveolares Plateau (% N ₂ /L)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	7,1 ^{s-}	8,2	7,7	5,6 ^{s-}	8,3	6,7
B (Kontr.-Gr.)	9,1	9,4	8,6	6,8	6,8	7,8

Die Werte der Gruppe A waren bei Versuchsbeginn und Ende des 3. Jahres signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Die jährlichen Durchschnittswerte der Gruppe A lagen zu Ende des 3. und 5. Jahres unter, zum Ende des 4. Jahres über dem Ausgangswert.

Vitalkapazität

Die jährlichen Durchschnittswerte für beide Gruppen sind nachfolgend aufgeführt. (Siehe auch Tabelle 6, Seite 47 bis 52).

Vitalkapazität (ml/kg)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	95	92	76	87	71	81
B (Kontr.-Gr.)	97	96	80	90	81	76

Beide Gruppen zeigten einen altersentsprechenden Abfall ihrer Vitalkapazität von Versuchsbeginn bis -ende.

ARTERIELLE BLUTGASE UND SÄURE-BASE-HAUSHALT

Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (PaO_2)

Die jährlichen Durchschnittswerte für den art. PaO_2 sind nachfolgend zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 6, Seite 47 bis 52).

PaO_2 (mm Hg)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	77	82 ^{S-}	82 ^{S+}	73 ^{S+}	67	47
B (Kontr.-Gr.)	79	94	59	56	65	53

Die Werte der Gruppe A waren Ende des 1. Jahres signifikant niedriger – am Ende des 2. und 3. Jahres signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Die Werte beider Gruppen zu Versuchsbeginn und -ende lagen in derselben Größenordnung. Beide Gruppen zeigten im Versuchsverlauf einen kontinuierlichen Abfall des PaO_2 .

Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO_2)

Die jährlichen Durchschnittswerte für den art. PaCO_2 sind nachfolgend zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 6, Seite 47 bis 52).

PaCO ₂ (mm Hg)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	28	35	32 ^{S+}	32	29 ^{S-}	28
B (Kontr.-Gr.)	29	36	25	31	34	28

Bei der Gruppe A fanden sich zum Ende des 2. Jahres signifikant höhere, zum Ende des 4. Jahres signifikant niedrigere Werte, verglichen mit der Kontrollgruppe. Zu allen anderen Zeitpunkten fanden sich vergleichbare Werte bei beiden Gruppen, ebenso wie nahezu identische Werte für Studienbeginn und -ende für beide Gruppen.

Säure-Base-Haushalt (pH)

Die jährlichen Durchschnittswerte für den Ph sind nachfolgend zusammengefaßt. (Siehe auch Tabelle 6, Seite 47 bis 52.)

p H						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	7,44	7,45 ^{S+}	7,41 ^{S-}	7,42	7,37	7,41
B (Kontr.-Gr.)	7,42	7,41	7,49	7,41	7,37	7,39

Die Werte der Gruppe A waren am Ende des 1. Jahres signifikant höher, am Ende des 2. Jahres signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe

B. Die Werte der sonstigen Abschnitte, speziell auch im Hinblick auf Versuchsbeginn und -ende, waren nahezu identisch.

Carboxy-Hämoglobin (CoHb)

Die Durchschnittswerte der monatlichen Untersuchung (prä- und postexpositionell) finden sich in Tabelle 8, Seite 57 bis 66.

Nachfolgend eine Zusammenfassung der jährlichen post-expositionellen COHb-Werte für beide Gruppen. Nahezu alle prä-expositionellen Werte beider Gruppen lagen im Bereich von 1 bis 2 % COHb.

Post-expos. COHb (% + S.D.)					
Jahr:	1	2	3	4	5
<u>Gruppe:</u>					
A	4,33+0,93	4,47+1,05	4,64+1,17	4,97+0,66	5,83+0,76
B (Kontr.-Gr.)	1,37+0,28	1,79+0,35	1,71+0,44	1,52+0,50	1,91+0,41

Diese Werte dokumentieren eine gleichmäßige Dosisapplikation für die gerauchte Gruppe A.

KARDIALE FUNKTION

Die kardiale Funktion wurde mit dem EKG beurteilt.

Die gesamten elektrokardiographischen Durchschnittswerte beider Gruppen finden sich in Tabelle 9, Seite 67 bis 69.

Im Bezug auf Herzfrequenz, QT-Zeit, P-Welle, PR-Strecke und QRS-Komplex ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen.

Abnormitäten der ST-Strecke und T-Welle (in % der untersuchten Tiere) fanden sich wie nachfolgend zusammengefaßt.

Abnormalitäten der ST-Strecke (%)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A		17,2	26,9	47,8	57,9	50,0
B (Kontr.-Gr.)				5,3	8,3	7,0

Abnormalitäten der T-Welle (%)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A			3,8	17,4	31,6	37,5
B (Kontr.-Gr.)		3,7		15,8		14,3

Beide Gruppen zeigten eine mit fortschreitender Versuchsdauer zunehmende Tendenz zu Abnormalitäten der ST-Strecke und T-Welle, wobei diese bei der rauchenden Gruppe A um ein vielfaches stärker ausgeprägt war.

HÄMATOLOGIE

Erythrozyten

Die jährlichen Durchschnittswerte der Erythrozytenzählungen für beide Gruppen sind nachfolgend aufgeführt. (Siehe auch Tabelle 10, Seite 70 bis 75.)

Erythrozyten ($\times 10^6/\text{cm}^3$)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	7,07	6,11 ^{S-}	6,21 ^{S-}	6,23	6,31 ^{S-}	6,24
B (Kontr.-Gr.)	7,12	6,37	6,62	6,51	6,66	6,65

Die Werte der Gruppe A waren verglichen zur Kontrollgruppe B signifikant niedriger am Ende des 1., 2. und 4. Jahres. Für beide Gruppen ergab sich eine niedrigere Erythrozytenzahl bei Versuchsende, verglichen mit den Ausgangswerten.

Hämoglobin

Die jährlichen Durchschnittswerte für die Hämoglobinkonzentration für beide Gruppen sind nachfolgend aufgeführt. (Siehe auch Tabelle 10, Seite 70 bis 75.)

Hämoglobin (g/dl)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	16,34	14,95	15,10 ^{S-}	14,82 ^{S-}	15,66 ^{S-}	15,43
B (Kontr.-Gr.)	16,30	15,46	15,95	15,68	16,77	16,46

Gruppe A zeigte signifikant erniedrigte Werte am Ende des 2., 3. und 4. Jahres. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe lag der abschließende Wert der rauchenden Gruppe deutlich unter dem Ausgangswert.

Hämatokrit

Die jährlichen Durchschnittswerte für den Hämatokrit für beide Gruppen sind nachfolgend aufgeführt. (Siehe auch Tabelle 10, Seite 70 bis 75.)

Hämatokrit (%)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	46,57	42,33 ^{S-}	44,00 ^{S-}	43,84 ^{S-}	46,26 ^{S-}	44,75
B Kontr.-Gr.)	46,67	44,80	47,50	46,55	49,44	47,43

Für Gruppe A ergaben sich signifikant erniedrigte Hämatokritwerte am Ende des 1., 2., 3. und 4. Jahres. Zu Versuchsende lag der Hämatokrit wieder im Bereich der Kontrollgruppe B, jedoch auch deutlich unter dem Ausgangswert. Die Werte der Kontrollgruppe zeigten relativ starke Schwankungen während der 5-Jahres-Periode.

Thrombozyten

Die jährlichen Durchschnittswerte der Thrombozytenzählungen für beide Gruppen sind nachfolgend zusammengefaßt. (Siehe auch Tabelle 10, Seite 70 bis 75.)

Thrombozyten ($\times 10^3/\text{cm}^3$)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	338,3	415,2 ^{S+}	301,3 ^{S-}	300,0 ^{S+}	252,4	289,7 ^{S+}
B (Kontrollgr.)	324,2	310,7	388,7	234,0	237,4	238,2

Für Gruppe A fanden sich signifikant erniedrigte Werte am Ende des 2. Jahres und signifikant erhöhte Werte am Ende des 1., 3. und 5. Jahres. Bei beiden Gruppen zeigten sich relativ stark schwankende und zum Versuchsende hin abfallende Werte für die Thrombozyten-Zählungen.

Von den übrigen hämatologischen Parametern fanden sich für Gruppe A für den MCHC signifikant erhöhte Werte am Ende des 1. und 2. Jahres und signifikant erhöhte Werte für die Leukozyten-Zählungen zum Ende des 1. Jahres; alle anderen hämatologischen Parameter lagen zu allen Meßintervallen im Bereich der Kontrollgruppe B.

Hämostasis

Für keine der beiden Gruppen ergab sich zu irgendeinem Testintervall ein statistisch signifikant veränderter Wert im Hinblick auf Plättchen-adhäsion oder -aggregation (prä- und postexpositionell).

(Zusammenfassung der hämostatischen Messungen in Tabelle 11, Seite 76 bis 81.)

Serum-Protein-Elektrophorese

Statistisch signifikante Werte im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergaben sich für Gruppe A nur im Hinblick auf die Alpha-1-Fraktion. Nachfolgend eine Zusammenfassung der jährlichen Werte für die Alpha-1-Fraktion für beide Gruppen.

Alle anderen Messungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Zusammenfassung der Serum-Protein-Elektrophorese-Messungen in Tabelle 12, Seite 82 bis 87.

Alpha-1-Fraktion (g/dl)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	0,17	0,33	0,34	0,28	0,28 ^{S-}	0,39 ^{S+}
B (Kontrollgr.)	0,19	0,38	0,31	0,35	0,45	0,25

Gruppe A zeigte zum Ende des 4. Jahres signifikant erniedrigte und bei Versuchsende signifikant erhöhte Werte für die Alpha-1-Fraktion. Bei beiden Gruppen schwankten die Werte relativ stark.

KLINISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Untersucht wurden Laktatdehydrogenase (LDH) und Kreatinphosphokinase (CPK) sowie das Gesamt-Protein.

Nachfolgend eine Zusammenfassung der LDH-Aktivitätsmessungen für beide Gruppen.

Für die CPK-Aktivität ergab sich für Gruppe A nur zu einem Zeitintervall, bei Versuchsende, ein signifikant veränderter Wert (s+).

Die Messungen des Gesamtproteins ergaben zu keinem Testintervall statistisch signifikante Differenzen.

Eine Zusammenfassung der klinisch-chemischen Messungen findet sich in Tabelle 13, Seite 88 bis 90.

LDH (IU/L)						
Jahr:	0	1	2	3	4	Studien- ende
<u>Gruppe:</u>						
A	42,13	61,79	77,81 ^{s+}	71,78	111,11 ^{s+}	112,00 ^{s+}
B (Kontrollgr.)	44,70	62,44	28,29	85,35	53,71	62,70

Für Gruppe A ergaben sich signifikant erhöhte Werte zum Ende des 2., 4. und 5. Jahres. Für beide Gruppen ergab sich ein Anstieg der LDH-Aktivität im Versuchsverlauf.

Durchschnittliche Herz- und Lungenmaße (Sektionsbefund)

Gemessen wurden Körpergewicht, Lungenvolumen, Herzgewicht, Durchmesser der Wand des rechten und linken Ventrikels sowie des interventrikulären Septums.

Für keinen Parameter ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 14, Seite 91 bis 95.

MAKROPATHOLOGIE

Die Werte für das individuelle Lungenvolumen, Herzgewicht und die Durchmesser der Wand des rechten und linken Ventrikels und des interventrikulären Septums ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Gruppen zu irgendeinem Obduktionstermin. Individuelle Variation war natürlicherweise in beiden Gruppen vorhanden. Eine Aufstellung der individuellen makropathologischen Befunde findet sich nach Hunde-Identifikationsnummer und Sektionsjahr geordnet in den "makro- und histopathologischen Korrelationstabellen", Seite 124 bis 143).

Eine Anzahl von makroskopischen Läsionen der Lungen wurde ohne Präferenz für bestimmte Lungenareale bei leichter Betonung der rauchenden Gruppe A sowohl in den planmäßig eingeschläferten als auch in den plötzlich verstorbenen Hunden gefunden. Bei weitem am häufigsten waren: Nicht-kollabierte Bereiche; weiße Streifen und/oder Foci, noduläre- und/oder bindegewebig organisierte Bereiche; dunkle (schwarz, grau, grün oder purpur) Foci, Bereiche oder Ablagerungen emphysematöse Veränderungen; atelektatische Bereiche; rote Diskolorationen und Bereiche.

Die Inzidenz der dunklen Verfärbungen in den Lungen war anscheinend zeitabhängig. Ähnliche dunkle Verfärbungen der peribronchialen Lymphknoten wurden bei beiden Gruppen während der ersten drei Jahre sporadisch, ab Jahr 4 mit steigender Inzidenz beobachtet.

Beide Gruppen wiesen eine relativ hohe Anzahl von Veränderungen der Prostata auf (Gruppe A: 12 Tiere; Gruppe B: 9 Tiere). Die Häufigkeit stieg zum Versuchsende hin an. Es handelte sich überwiegend um Vergrößerung der Drüse.

Kein anderes Organ(-system) wies weder gehäuft noch schwerpunktmäßig auf eine Gruppe verteilte Veränderungen auf.

HISTOPATHOLOGIE

Eine Aufstellung der individuellen histopathologischen Befunde findet sich nach Hunde-Identifikationsnummer, Sektionsjahr und Organ, aus dem der Schnitt entnommen wurde, geordnet, sowohl in den "Histopathologische Inzidenz-Tabellen", Seite 96 bis 123, als auch in den "Makro- und Histopathologischen Korrelationstabellen", Seite 124 bis 143.

Respirat. System

Das einzige mikroskopisch wahrnehmbare Merkmal, das die beiden Testgruppen unterschied, war die Menge und Beschaffenheit des in den Lungen gefundenen Pigmentes.

Bei den Hunden der Gruppe A fand sich ein feingranuläres Pigment, das sich in der HE-Färbung gelb-braun darstellte. Das Pigment war auf das Zytoplasma der Alveolarmakrophagen beschränkt. In der Regel waren die Makrophagen in kleinen Gruppen um die Alveolen der terminalen Lungenstrombahn lokalisiert. Keine Bevorzugung bestimmter Lungenbezirke konnte nachgewiesen werden. Das beschriebene Pigment fand sich in einzelnen Lungenlappen zweier Hunde, die nach Ende des ersten Jahres eingeschläfert wurden, jedoch bei keinem der Tiere, die nach dem zweiten Jahr obduziert wurden. In der Folge fand sich das Pigment bei allen Tieren nach Ende des dritten und vierten Versuchsjahres sowie bei 8 von 16 Tieren bei Versuchsende.

Pigment mit denselben Eigenschaften fand sich in den peribronchialen Lymphknoten bei 2 obduzierten Tieren nach 3 Jahren, allen obduzierten Tieren nach 4 Jahren und 15 von 16 Tieren bei Versuchsende.

Die Pigmentmenge in den Lungen und Lymphknoten wuchs in Relation zur Versuchsdauer.

Bei den Tieren der Kontrollgruppe B fand sich ein andersartiges Pigment. Es war grobkörnig und schwarz, typisch für Kohlenstoffpartikel. Die Obduktion erbrachte den Nachweis dieses Pigments in einem Lungenlappen bei einem Tier der 1-Jahres- und mehreren Lungenlappen bei einem

Tier der 2-Jahres-Gruppe. Bei keinem weiteren Tier wurde während der nächsten 3 Jahre dieses Pigment in der Lunge gefunden.

Gleichartiges schwarzes Pigment wurde in den peribronchialen Lymphknoten derselben Tiere nachgewiesen, bei denen sich auch das Pigment in der Lunge fand. Darüberhinaus zeigte sich dieses Pigment in den peribronchialen Lymphknoten von 2 Tieren nach 3 Jahren, 3 Tieren nach 4 Jahren und 13 von 14 Tieren bei Versuchsende.

Weitere pathologische Veränderungen der Lunge waren in etwa gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. Gruppe A wies ein größeres Kollektiv von Tieren mit pneumozytärer Hyperplasie auf (Gruppe A: 6 Tiere; Gruppe B: 3 Tiere) sowie ein Tier der 4-Jahres-Gruppe mit fokaler alveolärer Zellhyperplasie, die nicht von offensichtlichen entzündlichen Veränderungen begleitet war.

Für Gruppe B ergab die Auswertung eine höhere Inzidenz im Hinblick auf fokale Alveolitis (Gruppe A: 5 Tiere; Gruppe B: 8 Tiere), Pneumonie (Gruppe A: 0 Tiere; Gruppe B: 3 Tiere) und subakuter Tracheitis (Gruppe A: 2 Tiere; Gruppe B: 3 Tiere).

Kardiovaskuläres System

Herz und Blutgefäße waren mit folgenden Ausnahmen frei von pathologischen Veränderungen: Jeweils ein Tier der Gruppen A und B zeigte leichte subakute Myokarditis. Bei 2 Tieren der Kontrollgruppe fand sich eine geringgradige Fibrose der AV-Klappen. Ein am Ende der 4-Jahres-Periode obduziertes Tier der Gruppe A wies eine schwere Mediadegeneration der Koronargefäße, ein weiteres Tier der 5-Jahres-Gruppe eine leichte Periarteriitis der A. coronaria dextra auf. Aorta und Vv. femorales waren bei allen Tieren frei von Veränderungen.

Andere Organe

Fünf Tiere der Gruppe A zeigten bei Versuchsende gering bis mittelgradige testikuläre Atrophie mit unterschiedlichem Ausmaß von Hypospermatogenese. In der Gruppe B fand sich dieser Befund bei zwei Tieren der

5-Jahres-Gruppe, wobei eines zusätzlich ein Adenom der Interstitialzellen aufwies.

Pathologische Veränderungen wurden desweiteren an der Thyroidea beobachtet: Lymphozytäre Thyreoiditis (Gruppe A: 4 Tiere; Gruppe B: 2 Tiere) und C-Zell-Hyperplasie (Gruppe A: 6 Tiere; Gruppe B: 3 Tiere), beides mit sprunghaftem Inzidenzanstieg im letzten Versuchsjahr. Weiterhin fanden sich zystische Follikel (Gruppe A: 3 Tiere; Gruppe B: 2 Tiere) und zwei Fälle von mittlerer und schwerer chronisch-fibrosierender Thyreoiditis bei zwei Tieren der Gruppe A am Ende der 4- respektive 5-Jahres-Periode.

Veränderungen an anderen Organen waren extrem selten und in der Regel Einzelfälle.

Neoplastische Veränderungen

Neoplastische Veränderungen fanden sich wie folgt: In der Gruppe A ein Hund der 3-Jahres-Gruppe mit einem C-Zell-Adenom der Thyreoidea. In der Gruppe B fanden sich kortikales Adenom der Nebenniere, ein Hypophysenadenom, ein Adenom der Interstitialzellen des Hodens und zwei Schilddrüsenadenome (ein C-Zell-, ein Follikularzelladenom), jeweils bei verschiedenen Tieren der 5-Jahres-Gruppe.

DISKUSSION

In der Beurteilung dieser chronischen Zigarettenrauch-Inhalationsstudie muß im Auge behalten werden, daß das Expositionsverhältnis zwischen Mensch und Hund nach Körpergewicht ungefähr 1 : 5 beträgt (Beagle-Hund durchschnittlich 15 kg Körpergewicht; Mensch durchschnittlich 70 kg Körpergewicht). Im Versuch wurde ein Zugschema von zwei 35 ml-Standardzügen pro Minute verwendet. Dies ergibt eine theoretische, relative Rauchbelastung von ca. 50 Zigaretten pro Hund und Tag. Obwohl der Mensch, wie bereits bemerkt, nicht wie die Maschine raucht und nicht vom Hund mit 100 % Genauigkeit auf den Menschen extrapoliert werden kann, ist dieses Expositions-niveau dennoch vergleichbar mit dem eines starken menschlichen Rauchers.

Mortalität

Die Mortalität während der fünf Jahre lag bei 13 % für die Kontrollgruppe und bei 7 % für die rauchende Gruppe. Keine spezifisch mit dem Rauchen verbundenen Schäden wurden bei den ungeplanten Verlusten der rauchenden Gruppe während Jahr 1 (ein Hund) und Jahr 4 (ein Hund) als Ursache gefunden.

Körpergewicht, Atemfrequenz und Körpertemperatur

Das durchschnittliche Körpergewicht beider Gruppen stieg im Laufe des Versuches konstant an (Gruppe A von ca. 13 auf ca. 18 kg Körpergewicht; Gruppe B von ca. 13 auf ca. 17,5 kg Körpergewicht).

Die durchschnittliche Atemfrequenz fiel bei der Gruppe A von ca. 33 Atemzügen pro Minute (APM) auf ca. 29 APM und bei der Gruppe B von 28 APM auf ca. 26 APM. Für beide Gruppen schwankten die Werte beträchtlich während der 5-Jahres-Periode.

Die durchschnittliche Körpertemperatur fiel bei beiden Gruppen in wellenförmigem Verlauf während der Versuchsdauer (Gruppe A von 38,8 auf 37,6 Grad Celsius; Gruppe B von 38,8 auf 38,0 Grad Celsius).

Körpergewicht, Körpertemperatur und Atemfrequenz folgten generell einem altersentsprechenden Trend, d.h. steigendes Körpergewicht und sinkende Körpertemperatur und Atemfrequenz mit zunehmendem Alter, bedingt durch die physiologische Verlangsamung des Stoffwechsels. Unglücklicherweise wurden diese Messungen bei der Gruppe B ab Monat 45 aufgrund organisatorischer Probleme nur noch bei einem Teil des Kollektives durchgeführt, so daß die Ergebnisse keinen exakten Mittelwert darstellen (speziell die Werte für den 54. Monat), dennoch aber als Grundlage für die Beurteilung der Trendentwicklung dienen können.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung im Bezug auf Körpergewicht, -temperatur und Atemfrequenz decken sich nicht mit denen anderer Arbeitsgruppen, die bei Rauchern einen erhöhten Grundumsatz, verglichen mit Nichtrauchern, fanden. Dies wird momentan in erster Linie durch eine Aktivierung des sympato-adrenergen Systems durch die Inhaltsstoffe der Zigarette (besonders Nikotin) erklärt (Cryer 1976, Illebekk 1975). Der erhöhte Energieumsatz dokumentierte sich in diesen Studien in einem erhöhten Sauerstoff- und Kalorienverbrauch mit gesteigerter Atem- und Pulsfrequenz sowie einem niedrigerem Durchschnittsgewicht bei Rauchern bei qualitativ und quantitativ gleichwertigen Nahrungsmengen (Hofstetter 1986, Elson 1963). Obwohl die konstant niedrigere Körpertemperatur der rauchenden Gruppe diese These unterstützen wurde (periphere Vaso-konstriktion durch den erhöhten Sympathikotonus), fanden sich in der Folge bei den rauchenden Tieren weder ein niedrigeres Körpergewicht noch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe klar gesteigerte Atem- oder Herzfrequenz.

Es kann demnach angenommen werden, daß der Rauch der Versuchszigarette die Körpertemperatur der rauchenden Gruppe durch einen unbekannten, u. U. lokal vasospastischen Mechanismus beeinflusst hat. Für zukünftige Versuche wäre es wünschenswert, die Körpertemperatur peripher und (möglichst) zentral zu überwachen, um noch genauere Aussagen über die Stoffwechsellaage machen zu können.

Pulmonale Funktion

Für Gruppe A ergaben die Untersuchungen der Ventilationsparameter (alveolares Plateau, "Closing Volume" und Stickstoffauswaschtest) nahezu keine statistisch signifikanten Abweichungen von den Werten der Kontrollgruppe.

Die Meßwerte für das alveolare Plateau waren bei Gruppe A zu Versuchsbeginn und Ende des 3. Jahres signifikant erniedrigt. Da sich diese Werte in negativer Richtung verändert hatten, konnte diese Entwicklung nicht mit dem Rauchen begründet werden.

Die Meßwerte für das "Closing Volume", dem empfindlichsten Parameter für "Minimal Lesions" der peripheren Atemwege, der Gruppe A waren nur bei Versuchsbeginn signifikant erhöht und lagen im weiteren Verlauf stets im Bereich der Kontrollgruppe.

Das N_2 -Auswaschvolumen der Gruppe A war nur einmal, Ende des 1. Jahres, signifikant erhöht. Der Wert bei Versuchsende war darüberhinaus praktisch mit dem Ausgangswert identisch.

Kein Ventilationsparameter konnte folglich einen negativen Effekt der Versuchszigarette dokumentieren.

Die Vitalkapazität nahm bei beiden Gruppen im Lauf des Versuches ab. Dies ist mit dem altersentsprechenden Elastizitätsverlust hinreichend erklärbar. Ein deutlicher Abfall der Vitalkapazität wäre Zeichen massiver Umbauprozesse der elastischen Lungenstrukturen, wie sie bei chronischen Lungenkrankheiten vorkommen. Die Meßwerte illustrieren, daß dies bei den rauchenden Hunden nicht der Fall war.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) war bei Gruppe A am Ende des 1. Jahres signifikant erniedrigt, am Ende des 2. und 3. Jahres signifikant erhöht und wieder im Bereich der Kontrollgruppe B zum Ende des 4. und 5. Jahres. Da diese Schwankungen keinen klaren Trend im Sinne einer pathologischen Entwicklung dokumentieren, werden sie als

nicht berauchungsabhängig eingestuft, zumal gerade die signifikant erhöhten PaO_2 -Werte im Gegensatz zu den bekannten Effekten des inhalativen Rauchens stehen.

Die Carboxyhämoglobin-(CoHb)-Werte der Gruppe A nach dem Rauchen waren konstant höher als die der Kontrollgruppe und die Gruppe A-Werte vor dem Rauchen. Während die Prä-Expositionswerte der Gruppen A und B überwiegend zwischen 1 und 2 % lagen und sich die Post-Expositionswerte der Gruppe B (Kontrollgruppe) fast ausschließlich unter 2,5 % hielten, lagen die Post-Expositionswerte der Gruppe B hauptsächlich im Bereich von 4 bis 6 %. Der Anstieg des CoHb folgte also der Dosis. Die Daten zeigten darüberhinaus, daß die Tiere während der gesamten Versuchsdauer mit konstanten Dosen beraucht wurden.

Im Vergleich mit dem Menschen fällt auf, daß der CoHb-Anteil im Blut von Nichtrauchern im Verlauf des Tages 3 % praktisch nie überschreitet (unabhängig vom Wohnort oder Passivrauchen), während starke Raucher schon vor der ersten Zigarette des Tages durchaus Werte von 5 bis 6 % erreichen. Die post-expositionellen CoHb-Werte der rauchenden Gruppe lagen mit zwischen 4 bis 6 % in dem Bereich, für den sowohl im Tierversuch (Schimert 1977) als auch beim Menschen (Wald 1973) eine hochpathogene Wirkung auf das kardiovaskuläre System demonstriert werden konnte. Im vorliegenden Hunde-Modell jedoch lagen die morgendlichen Prä-Expositionswerte bei beiden Gruppen im gleichen Bereich. Der Grund für diese Diskrepanz ist nicht bekannt, möglich wäre jedoch, daß der Stoffwechsel des Hundes über wirksamere Eliminationsmechanismen für Co verfügt. Weiterhin wäre denkbar, daß die Applikation der Dosis als morgendlicher und nachmittäglicher "Bolus" (im Gegensatz zum menschlichen Raucher, der mehr oder weniger konstant über den ganzen Tag verteilt raucht) zu den niedrigen prä expositionellen CoHb-Werten geführt hat.

Gerade im Hinblick der Beurteilung der Validität einer Extrapolation des Hunde-Modells auf den Menschen muß jedoch in Zukunft die Frage beantwortet werden, ob das Beagle-Modell nicht noch genauer den menschlichen Rauchmodus simulieren müßte und ob der Hund nicht auch auf andere Inhaltsstoffe der Zigarette stärker, schwächer oder im Extremfall überhaupt nicht reagiert.

Dies würde u.U. auch erklären, warum bei der Auswertung der makro- und histopathologischen Befunde keine krankhaften Veränderungen gefunden wurden.

Kardiale Funktion (EKG)

=====

Im Bereich elektrokardiographischer Überwachung von berauchten Beagle-Hunden gibt es bis dato keine gesicherten Referenzdaten. Der Hauptaugenmerk dieser speziellen Untersuchung lag daher auf pathologischen Veränderungen oder statistisch signifikanten Abweichungen von den Befunden der Kontrollgruppe. Die Auswertung orientierte sich hierbei an der physiologischen und pathologischen EKG-Befunden des Menschen.

Die Auswertung der EKG's erbrachte für beide Gruppen keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf Herzfrequenz, PR-Strecke und QT-Zeit, P-Welle und QRS-Komplex.

Abnormalitäten der ST-Strecke, d.h. ST-Strecken-Senkungen traten bei beiden Gruppen auf. Bei der Gruppe A wurden ST-Strecken-Senkungen erstmals zu Ende des ersten Versuchsjahres beobachtet, wobei sich der Anteil der Tiere mit diesem Befund von 17,2 % (Ende Jahr 1) auf 50 % (Versuchsende) steigerte. Gleichartige Veränderungen fanden sich bei der Kontrollgruppe B, jedoch erst später (Ende Jahr 3) und bei wenigen Tieren (von 5,3 % Ende Jahr 3 auf 7,1 % bei Versuchsende).

Ähnliches gilt für die T-Welle, die bei beiden Gruppen in einem Teil der EKG's abgeflacht, überhöht oder in seltenen Fällen negativ war. Wiederum begannen diese Veränderungen bei der Gruppe A früher (Ende Jahr 2: 17,2 % der Tiere) und erfaßten im Lauf des Versuches mehr Tiere (Versuchsende 37,5 %) als bei der Kontrollgruppe, die diese Veränderungen der T-Welle sporadischer (Ende Jahr 1, 3 und 5) und weniger ausgeprägt zeigte (3,7 % Ende Jahr 1, 15,8 % Ende Jahr 3 und 14,3 % Ende Jahr 5).

Obwohl die ST-Strecken-Senkungen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Erregungsrückbildungsstörung darstellen, lagen sie für keine der beiden Gruppen in der Größenordnung, für die eine sichere Korrelation mit ischämischen- oder durch Elektrolytenentgleisung bedingten Störungen angenommen werden kann.

Ähnliches gilt für die Abnormitäten der T-Welle. Wahrscheinlich ist wiederum die Tatsache der unspezifischen Erregungsrückbildungsstörung. Der Bereich möglicher Ursachen umfaßt sowohl vegetative Dystonie, Bewegungsmangel und Elektrolytstörungen als auch als Folge von Ischämie.

Weder für die ST-Strecken-Senkung noch für die Veränderungen der T-Welle wurde irgendein korrespondierender mikro- oder makro-pathologischer Befund erhoben. Es bleibt jedoch der Verdacht, daß diese Werte durchaus eine pathogene, noch subklinische Entwicklung dokumentieren könnten. Momentan kann jedoch lediglich vermutet werden, daß entweder die Testzigarette nur altersentsprechende, da auch bei der Kontrollgruppe auftretende Prozesse spezifisch beschleunigt hat oder Versuchsdauer und -modell nicht geeignet waren, weitere pathologische Veränderungen zu zeitigen.

Es muß jedoch im Hinblick auf den Versuchsaufbau retrospektiv kritisch eingeräumt werden, daß zur weiteren Erforschung der Genese dieser EKG-Veränderungen regelmäßige Elektrolyt- und Blutdruckkontrollen notwendig gewesen wären.

Hämatologie

=====

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe B erbrachten die hämatologischen Untersuchungen für die Gruppe A signifikante Veränderungen der Erythrozytenzahl (s- am Tag 365, 730 und 1460), Hämoglobinkonzentration (s- am Tag 730, 1095 und 1460) und Hämatokrit (s- am Tag 365, 730, 1095 und 1460). Bei Versuchsende lagen die Werte wieder im Bereich der Kontrollgruppe.

Aus früheren Studien ist bekannt, daß erhöhte COHb-Konzentrationen die Verfügbarkeit von Sauerstoff für die Gewebe reduziert (Ayers 1970).

Dieser "Sauerstoffmangel" induziert normalerweise einen Anstieg der Erythrozytenzahl und folglich auch des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration. Da die Veränderungen der genannten Parameter bei der rauchenden Gruppe A jedoch in signifikant niedrigeren Werten – verglichen mit der Kontrollgruppe – bestanden, kann dies nicht auf die Versuchszigarette zurückgeführt werden.

Für Gruppe A zeigten die Thrombozyten-Zählungen statistisch signifikante Schwankungen während des Versuchs (s+ am Tag 365, 1095 und bei Versuchsende; s- am Tag 730), die Leukozyten waren am Tag 365 und bei Versuchsende signifikant erhöht.

Alle Abweichungen lagen im physiologischen Bereich für Beagles der entsprechenden Altersgruppe und zeigten darüberhinaus weder einen klaren Entwicklungstrend noch eine observierbare Auswirkung auf den Gesundheitszustand der Tiere, so daß sie als toxikologisch unerheblich eingestuft werden müssen.

Die Hämostasis zeigte für keine der beiden Gruppen signifikante Veränderungen. Im Bezug auf die Thrombozyten-Adhäsion ergaben sich keine zeit- oder dosisabhängigen Veränderungen für die rauchende Gruppe während der Studie. Prä- und Post-Expositionswerte lagen im allgemeinen in derselben Größenordnung (prä-expositionell: 29,8 bis 70,5 %; post-expositionell: 33,8 bis 61,5 %). Dasselbe gilt für die Ergebnisse der Thrombozytenaggregation. Zu keinem Zeitpunkt des Versuches ergaben sich signifikante Abweichungen von den Werten der Kontrollgruppe.

Die Serumprotein-Elektrophorese erbrachte signifikant verminderte Werte für die Alpha-1-Fraktion für die Versuchsgruppe A am Tag 1460 und erhöhte Werte bei Versuchsende. Für alle anderen Fraktionen lagen sämtliche Werte im Kontrollbereich.

Klinische Chemie

=====

Für Gruppe A erbrachte der Vergleich mit der Kontrollgruppe im Bezug auf die klinisch-chemischen Untersuchungen am Tag 730, 1460 und bei Versuchsende signifikant erhöhte LDH-Aktivität sowie signifikant erhöhte CPK-Aktivitäten bei Versuchsende. Die Genese der signifikant erhöhten LDH-Aktivitäten ist unklar. Keine der für den Menschen bekannten Ursachen (Hämolytische Anämien, Kardialer Insult, Muskeltraumata etc.) konnte für die Versuchstiere nachgewiesen werden, zumal eine Aufspaltung in die Isoenzyme nicht erfolgte. Die Abweichungen der CPK-Aktivitäten waren zu sporadisch, um als ein Resultat der Berauchung eingestuft werden zu können.

Makropathologie

=====

Für das individuelle Lungenvolumen, Herzgewicht und die Durchmesser des rechten und linken Ventrikels sowie des Septum Interventrikuläre ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen, wobei die Werte natürlicherweise individuell schwankten.

Makroskopische Läsionen der Lungen traten bei beiden Gruppen unter leichter Betonung der rauchenden Gruppe A auf. Weder quantitativ noch qualitativ konnte für diese Veränderungen eine Bevorzugung bestimmter Lungenareale oder -strukturen nachgewiesen werden. Die Inzidenz dieser Veränderungen, speziell auch der dunklen Verfärbungen, die sich in ähnlicher Form auch in den peribronchialen Lymphknoten fanden, nahm mit fortschreitender Versuchsdauer zu.

Durch das Verteilungsmuster dieser Veränderungen auf die Versuchsgruppen sowie zeitabhängige Häufung läßt auf einen alters- bzw. umweltbedingten Prozeß schließen, der durch das Rauchen der Versuchszigarette u.U. in geringem Ausmaß beschleunigt wurde.

Gleiches gilt für die beobachteten Veränderungen der Prostata, wobei hier zusätzlich eine speziesspezifische Neigung zu degenerativen Prozessen dieses Organs gegeben zu sein scheint.

Bei keinem weiteren Organ (-system) konnten gehäufte oder bevorzugt auf eine Gruppe verteilte, makroskopisch diagnostizierbare Veränderungen dokumentiert werden.

Histopathologie

=====

Respiratorisches System

Die Testgruppen unterschieden sich histologisch nur durch die Menge und Art eines in den Lungen und den peribronchialen Lymphknoten gefundenen Pigments.

Bei der Gruppe A fand sich ein feingranuläres Pigment, das auf das Zytoplasma der Alveolarmakrophagen beschränkt war. Dieses Pigment wurde ohne Bevorzugung bestimmter Lungenareale mit fortschreitender Versuchsdauer zunehmend häufiger gefunden. Gleiches gilt für das in den peribronchialen Lymphknoten entdeckte Pigment.

Bei der Kontrollgruppe fand sich ein andersartiges Pigment, welches von seiner Beschaffenheit typisch für Kohlenstoff war. Obwohl sich dieses Pigment nur in den Lungen von zwei Tieren nachweisen ließ, fand es sich in den peribronchialen Lymphknoten sowohl der Hunde mit dem Lungenbefund als auch einer stark ansteigenden Anzahl von Tieren im Versuchsverlauf (im Sektionsgut bei Versuchsende bei 13 von 14 Tieren der Gruppe B).

Alle sonstigen degenerativen oder entzündlichen Veränderungen des respiratorischen Systems waren relativ gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. Die relativ hohe Zahl von unschwelligen entzündlichen Prozessen muß wohl entweder mit dem Stoma oder einer speziesspezifisch erhöhten Empfindlichkeit in Verbindung gebracht werden.

Obwohl das bei der rauchenden Gruppe A dokumentierte Pigment bei der Kontrollgruppe in dieser Form nicht nachgewiesen werden konnte, ergab sich in der Folge kein zusätzlicher histologischer Befund, der eine pathogene Potenz dieser Substanz nachgewiesen hätte.

Die Veränderungen im respiratorischen System der Versuchstiere konnten aufgrund ihrer gleichmäßigen quantitativen und qualitativen Verteilung auf beide Gruppen keine pathogene Wirkung der Versuchszigarette dokumentieren.

Kardiovaskuläres System

Herz- und Blutgefäße waren mit wenigen Ausnahmen (Gruppe A und B jeweils 3 Tiere) frei von pathologischen Veränderungen. Darüberhinaus fehlten jegliche histologische Befunde, die eine Erklärung oder kausale Verbindung mit den registrierten EKG-Veränderungen erlaubt hätte. Es scheint also, daß entweder die Rauchinhaltsstoffe der Versuchszigarette nur eine speziesspezifische oder altersbedingte Neigung zu bestimmten EKG-Abnormalitäten begünstigten oder die pathologischen Veränderungen noch auf einem Niveau lagen, das eine Erfassung mit den diagnostischen Möglichkeiten dieser Studie nur unvollkommen ermöglichte.

Letzteres gilt gleichermaßen für die Tatsache, daß die bei der rauchenden Gruppe A deutlich erhöhten COHb-Konzentrationen ohne histologisch faßbare Wirkung auf das Gefäßsystem blieben, zumal dies in deutlichem Gegensatz zu den Ergebnissen verschiedener Studien steht, die sämtlich eine pathogene Potenz von erhöhten Kohlenmonoxid- bzw. Met-Hämoglobin-Konzentrationen demonstrieren konnten (Schimert 1977).

Im Hinblick auf die Tatsache, daß die rauchenden Hunde im Gegensatz zum menschlichen Raucher mit ihren morgendlichen COHb-Konzentrationen im Bereich der nichtrauchenden Vertreter ihrer Spezies lagen, läßt mit Vorsicht auf das Vorhandensein von vergleichsweise effektiveren CO-Eliminationsmechanismen beim Beagle schließen, was zwar die fehlende Wirkung auf das kardiovaskuläre System erklärt, gleichzeitig jedoch den Wert des Beagle als Versuchstier für diese Art von Untersuchung zumindest in diesem Bereich in Frage stellen könnte.

Andere Organe

Eine Häufung von degenerativen bzw. krankhaften Prozessen fand sich bei folgenden Organen: Prostata, Gonaden und Schilddrüse. Wiederum waren diese Veränderungen so gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt, daß dem Rauch der verwendeten Zigarette keine spezifische pathogene Potenz nachgewiesen werden konnte.

Veränderungen an anderen Organen waren extrem selten und in der Regel Einzelfälle.

Neoplastische Veränderungen

Als manifeste neoplastische Veränderungen fanden sich sechs Adenome: 1 Fall bei Gruppe A (C-Zell-Adenom der Schilddrüse) zum Ende des 3. Jahres und 5 Fälle bei der Kontrollgruppe B (1 Adenom des Nebennierenkortex, 1 Hypophysenadenom, 1 Adenom der Interstitialzellen des Hodens und jeweils ein C- und Follikularzelladenom der Schilddrüse), alle zum Ende des 5. Jahres.

Diese Resultate ergeben keinen Hinweis auf eine neoplastische Potenz der Versuchszigarette. Es scheint jedoch, daß die in dieser Studie verwendeten Beagle-Hunde entweder eine speziesspezifische oder durch den "Versuchsstreß" verstärkte, relativ ausgeprägte Neigung zur Entwicklung zumindest gutartiger neoplastischer Veränderungen haben. Unter Umständen könnte in diesem spezifischen Teilaspekt das Rauchen sogar einen protektiven Effekt auf die Tiere der Gruppe A gehabt haben.

Keine der beobachteten, licht-mikroskopisch analysierten mikro- und makropathologischen Veränderungen konnte entweder isoliert oder in Verbindung mit anderen Ergebnissen dieses Versuchs belegen, daß die Testgruppe eine das natürliche, alters- oder versuchsbedingte Maß an degenerativen und pathologischen Prozessen überschritt.

Diese 5-Jahres-Studie mit dem Beagle-Hunde-Modell erbrachte mit Ausnahme der EKG- und Körpertemperatur-Messungen keinen klaren Nachweis der Entwicklung eines zeit- und dosisabhängigen Trends zu Schädigungen, die

dem Rauchen der Versuchszigarette zugeordnet werden könnte. Auch für die zuvor genannten Veränderungen ließ sich weder der schlüssige Nachweis einer negativen Wirkung auf den Gesamtorganismus noch ein entsprechendes anatomisches Korrelat in den Sektionen finden.

Im Licht der Ergebnisse muß gesagt werden, daß in zukünftigen Studien dieser Art zusätzliche Untersuchungen, so z.B. regelmäßige Kontrollen der Elektrolyte, Blutfette (Cholesterin, Triglyceride) und Lipoproteine (HDL, LDL, VLDL) sowie die elektronenmikroskopische Auswertung spezieller Organschnitte zur genaueren Erfassung und Interpretation pathologischer Veränderungen unbedingt erforderlich sind.

Dieser Versuchsansatz erbrachte mit der angewandten Methodik in keiner Form den Nachweis einer erhöhten Mortalität oder Morbidität für die rauchende Gruppe.

Das Ziel dieser prospektiven Langzeitstudie war es, die pathogene Potenz des inhalativen Rauchens unter Ausschluß anderer Risikofaktoren zu beurteilen.

Die kritische Auswertung der Ergebnisse dieser Versuche an Beagle-Hunden ergab keinen Anhaltspunkt für eine eindeutige Dominanz des Zigarettenkonsums in der Pathogenese der typischen "Raucherkrankheiten". Daraus läßt sich aber keinesfalls folgern, daß inhalatives Rauchen unschädlich ist. Die Mehrzahl aller bisherigen epidemiologischen Studien und experimentellen Untersuchungen haben im Gegenteil gezeigt, daß Rauchen, zumindest im Zusammenspiel mit anderen, beim heutigen Menschen zunehmend häufiger auftretenden Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes, Hyper- und Dyslipoproteinämie und Kohlenhydratstoffwechselstörungen Veränderungen im Sinne der typischen Raucherkrankheiten (Krankheiten des vaskulären und respiratorischen Systems sowie bestimmte maligne Neoplasmen) begünstigt bzw. in hohem Maße fördert.

Der Umstand, daß die Ergebnisse dieser umfangreichen und über einen langen Expositionszeitraum laufenden Untersuchung im Großen und Ganzen negativ ausgefallen sind, läßt folgern, daß entweder der Versuchsansatz ungeeignet war, pathogene Entwicklungen hervorzurufen, die Versuchstiere gegenüber den versuchsspezifischen Noxen relativ unempfindlich waren oder daß das Rauchen der Versuchszigarette den Tierorganismus nur in Zusammenhang mit anderen, gleichzeitig einwirkenden Faktoren geschädigt hätte.

Wäre das Ergebnis deutlich positiv ausgefallen, d.h. wäre es zu einer eindeutigen Schädigung der verschiedenen Organsysteme durch den Rauch gekommen, hätte dies die Hypothese unterstützt, daß Rauchen einen weitgehend unabhängigen Risikofaktor darstellt, dessen Ausprägung hauptsächlich von der speziesspezifischen Empfindlichkeit und weniger von einer gleichzeitigen Anwesenheit anderer Noxen abhängig ist.

Abschließend muß kritisch eingeräumt werden, daß jeglicher Tierversuch nur Anhaltspunkte in Forschungsbereichen liefern kann, in denen die Ergebnisse letztendlich für einen Rückschluß auf den Menschen dienen sollen. Geht man davon aus, daß die in diesem Versuch applizierte Dosis

die Schwelle zur Entwicklung pathologischer Prozesse überschritt, so stellt dies im Licht der Ergebnisse auch die Validität des Beagle-Hundes als Versuchstier zur Diskussion.

Trotzdem wurden gerade auch durch die Rauchforschung im Tiermodell erst die Toxizität und pathogene Potenz der Zigarette und ihrer Inhaltsstoffe bewiesen. Gerade die Verbindung aus experimentellen Resultaten und deren großer retro- und prospektiver Studien hat die Basis für die momentan gültige Theorie über die anteilsmäßige Bedeutung des Rauchens in der Entstehung der spezifischen Raucherkrankheiten geschaffen: Rauchen ist sicher nicht der allein dominante Faktor in der Pathogenese dieser Krankheiten. Es stellt jedoch einen potenten, und was noch wichtiger ist, absolut vermeidbaren Multiplikator der jeweiligen Einzelrisiken dar, die sich aus den bekannten Risikofaktoren wie Hyper- und Dyslipoproteinämie, Diabetes, Übergewicht und Hypertonus sowie durch individuell verschiedene genetische Anlagen und Noxen, welche in der heutigen Umwelt bereits weitgehend ubiquitär vorkommen und der Einflußnahme durch den Einzelnen weitgehend entzogen sind, ergeben.

Gerade im Licht der alarmierend ansteigenden Zahl von jährlichen Neuerkrankungen bzw. Todesfällen des Formenkreises der kardio-pulmonalen und neoplastischen Erkrankungen und nicht zuletzt der ungeheuren Kosten, die dadurch verursacht werden, sollte die Bevölkerung durch die Argumentation mit neuen, immer aussagekräftigeren Ergebnissen sowie Weiterentwicklungen der Industrie im Sinne der schadstoffarmen Zigaretten, für einen graduellen Bewußtseinswandel mit dem Endziel einer Nichtraucher-gesellschaft motiviert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die möglichen kardiovaskulären, pulmonären, hämatologischen, klinisch-chemischen sowie makro- und histopathologischen pathologischen Effekte inhalativen Rauchens als isolierten Risikofaktor näher zu erforschen.

Die Berauchung wurde über 5 Jahre an 30 Beagle-Rüden unter Verwendung einer "leichten" Zigarette (4,0 mg Kondensat, 0,3 mg Nikotin) durchgeführt. Die Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf statistisch signifikante Veränderungen erfolgte durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe von weiteren 30 Beagle-Rüden.

Bei den Tieren beider Gruppen wurde vor Versuchsbeginn operativ ein tracheo-kutanes Stoma angelegt, über das sie mittels Verweilkanülen zu den täglichen Rauchperioden mit einer ADL-II-Rauchmaschine verbunden wurden. Der Rauchmodus folgte dem Standard für derartige Studien von zwei 35 ml-Zügen pro Minute. Die rauchende Gruppe A wurde nach diesem Schema mit täglich 10 Zigaretten beraucht, die Kontrollgruppe B unter identischen Bedingungen über die ADL-II mit Umgebungsluft beatmet. Die tägliche Rauchdosis der Gruppe A entsprach – ungeachtet individueller Schwankung – dem Niveau starker menschlicher Raucher.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student'schen T-Test.

Statistisch signifikante, zeit- und dosisabhängige Veränderungen mit einer deutlichen Trendentwicklung ergaben sich für die durchschnittliche Körpertemperatur und bestimmte Teilbereiche der Elektrokardiogramme.

Die durchschnittliche Körpertemperatur der Testgruppe A lag ungefähr ab der zweiten Versuchshälfte um durchschnittlich 0,4 °C unter der der Kontrollgruppe B. Aufgrund fehlender zusätzlicher pathologischer Veränderungen weiterer morphologischer oder metabolischer Faktoren ist dieses Resultat u.U. auf einen peripher vasokonstriktiven Effekt der Versuchszigarette zurückzuführen.

Die beobachteten EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkung und T-Wellen-Überhöhung, Abflachung bzw. seltene Negativierung) waren weder durch

ihre Größenordnung noch durch einen korrespondierenden morphologischen Befund mit einer manifesten kardio-vaskulären Erkrankung in Einklang zu bringen. Obwohl in Gruppe A deutlich mehr Tiere von den genannten Abnormalitäten betroffen waren, traten sie gleichermaßen bei der Kontrollgruppe auf. Daraus läßt sich folgern, daß die Inhaltsstoffe der Versuchszigarette zumindest altersentsprechende Prozesse beschleunigt haben.

Einige hämatologische Parameter der Gruppe A lagen über längere Versuchsabschnitte signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe (Erythrozyten: Ende Jahr 1, 2 und 4; Hämoglobin: Ende Jahr 2, 3 und 4; Hämatokrit: Ende Jahr 1, 2, 3 und 4). Die Werte lagen sämtlich bei Versuchsende wieder im Bereich der Kontrollgruppe und darüberhinaus während des gesamten Versuches im physiologischen Bereich für Beagles der jeweiligen Altersklasse. Da darüberhinaus keine nachteilige Wirkung dieser Veränderungen auf den Hundeorganismus festgestellt werden konnten, wurden sie als toxikologisch unerheblich eingestuft.

Die Werte für die arterielle COHb- (Karboxyhämoglobin) Konzentration als Kriterium für die applizierte Dosis zeigten, daß die Hunde der Gruppe A eine quantitativ konstante Dosis erhielten. Im Vergleich zum Menschen fiel auf, daß entweder der Berauchungsmodus das menschliche Rauchverhalten (morgendlicher und nachmittäglicher "Bolus" vs. über den ganzen Tag verteiltes Rauchen) nicht ausreichend simulierte oder der Beagle anscheinend effektivere Eliminationsmechanismen zumindest für Kohlenmonoxid besitzen muß, da rauchende wie nichtrauchende Hunde morgendliche prä-expositionelle COHb-Konzentrationen in derselben Größenordnung aufwiesen. Beim menschlichen Raucher liegt der morgendliche Wert hingegen meist bereits (oder immer noch) deutlich über dem des Nichtrauchers. Dieses bessere Eliminationssystem würde sowohl die mangelnde pathologische Wirkung der bei Gruppe A doch deutlich erhöhten COHb-Level erklären als auch den Wert des Beagles als Versuchstier für derartige Studien zumindest in diesem Bereich in Frage stellen.

Die Gruppe A speicherte mit fortschreitender Versuchsdauer in zunehmendem Maße ein Pigment in den Lungen und peribronchialen Lymphknoten, das sich in dieser Form nicht bei der Kontrollgruppe fand, jedoch ohne

faßbare negative Wirkung auf den Organismus der Versuchstiere blieb. Alle anderen makro- und histopathologisch beobachteten Veränderungen waren entweder zu gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt oder zu sporadisch, als daß sie eine durch den Zigarettenrauch initiierte pathologische Entwicklung dokumentieren hätten können.

Neoplastische Veränderungen traten in der Form von Adenomen auf, wobei ein Fall auf Gruppe A, jedoch die übrigen 5 Fälle auf die Kontrollgruppe entfielen (Organe: 3 x Schilddrüse, 1 x Hypophyse, 1 x Nebenniere und 1 x Hoden). Dies dokumentiert eine relativ hohe speziesspezifische Neigung zur Entwicklung derartiger Neoplasmen.

Alle anderen Meßergebnisse im Bereich der pulmonalen oder kardialen Funktion, Hämatologie, klinischen Chemie sowie der makro- und histopathologischen Untersuchungen zeigten entweder keine oder nur sporadisch auftretende signifikante Abweichungen der Befunde der rauchenden Gruppe A von denen der Kontrollgruppe B, die jedoch weder die Entwicklung eines zeit- und dosisabhängigen Trends noch eine Auswirkung auf Mortalität und Morbidität dokumentieren konnten.

Für zukünftige Studien dieser Art sind zusätzliche Untersuchungen, so z.B. der Blutfette und -elektrolyte sowie die elektronenmikroskopische Auswertung, speziell der Gefäßpräparate, zur umfassenderen Beurteilung der Ergebnisse und frühzeitigen Erfassung von pathologischen Prozessen bereits auf subklinischem Niveau.

Dieser Studienansatz erbrachte keine erhöhte Morbidität oder Mortalität für die rauchende Testgruppe. Die Theorie einer multifaktoriellen Genese der typischen Raucherkrankheiten wird durch die Ergebnisse dieses Versuches weiter untermauert.

LITERATUR

- Auerbach, O., Hammond, E.C., Kirman, D. und Garfinkel, L.: Histologic changes in bronchial tubes of cigarette smoking dogs. *Cancer* 20: 2055, 1967.
- Auerbach, O., Hammond, E.C. und Garfinkel, L.: Effects of cigarette smoking on dogs: I Design of experiment, mortality and findings in lung parenchyma. II Pulmonary neoplasms. *CANCER* 21: 78, 1971
- Auerbach, O., Garfinkel, L. und Parks, V.R.: Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *CHEST* 67(4): 382, 1975.
- Auerbach, O., Hammond, E.C. und Garfinkel, L.: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking, 1955 - 1960 vs. 1970 - 1977. *N. ENGL. J. MED.*: 300: 381, 1979
- Auerbach, O., und Garfinkel, L.: Atherosklerosis and aneurysma of the aorta in relation to smoking habits and age. *CHEST* 78(6): 805, 1980
- Bates, W.W., Griffith, R.B., Harlow, E.S., Senkus, M. und Wakeman, H.: Determination and reporting of total particulate matter, water in total particulate matter and nicotine in tobacco smoke. *TOBAC. SCIENCE* 12: 192, 1968
- Battista, S. und Kusler, C.: Mucus production and ciliary transport activity. *ARCH. ENVIR. HEALTH* 20: 326, 1970
- Beck, G.J., Doyle, C.A. und E.N. Schachter: Smoking and lung function. *AM. REV. OF RESP. DIS.* 122(7): 149, 1981
- Bernfeld, P., Homburger, F., Soto, E. und Pal, K.J.: Cigarette Smoke Inhalation Studies in Inbred Syrian Golden Hamsters. *J.N.C.I.*, 63: 675, 1979.
- Binns, R. und Clarke, G.C.: An experimental model for the assessment of the effects of cigarette smoke inhalation on pulmonary physiology. *ANN. OCCUP. HYG.* 15: 237, 1972.
- Bogovski, P., Gilson, J.C., Timbrell, V. und Wagner, J.C.: Biological aspects of asbestos. *IARC SCIENTIFIC PUBLICATION NO. 8, LYON, FRANCE, INTERNAT. AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1973.*
- Born, G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *NATURE* 194: 927, 1962. Brand, R.J., Rosenman, R.H., Scholtz, R.I. und Friedman, M.: Multivariate prediction

of coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study compared to the findings of the Framingham Study. CIRCULATION 53(2): 348, 1976.

Browne, C.L., Keith, C.H. und Allen, R.E.: The effect of filter ventilation on the yield and composition of mainstream and sidestream smokes. BEITR. TABAKFORSCH. 9: 131, 1977.

Cahan, W.G. und Girman, D.: An effective system and procedure for cigarette smoking by dogs. J. SURG. RES. 8: 567, 1968

Cederlof, R., Friedberg, L. und Hubrec, Z.: The relationship of smoking and some social covariables to mortality and cancer morbidity. A 10-year follow-up in a probability sample of 5500 Swedish subjects, age 18-69, Part 1 & 2. DEPT. OF ENVIRON. HYGIENE, KAROLINSKA INST., STOCKHOLM, SWEDEN, 1975

Cosio, M.G., Hale, K.A. und Niewoehner, D.E.: Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. AM. REV. OF RESP. DIS. 122(2): 265, 1980.

Cryer, P.E., Haymond, M.W., Santiago, J.V. und Shah, S.D.: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoke associated hemodynamic and metabolic events. NEW. ENGL. J. MED. 295(11): 573, 1976

Dalgard, D.W., Marshall, D.M., Fitzgerald, G.H. und Rendon, F.: Surgical technique for a permanent tracheostomy in Beagle dogs. LAB. ANIM. SCIENCE 29: 367, 1979

Dalhamm, T. und Rylander, R.: Tar content and ciliotoxicity of cigarette smoke. ACTA. PHARMACOLOG. TOXICOLOG. 25: 369, 1967

Dawber, T.R.: The Framingham Study: The epidemiology of atherosclerotic disease. CAMBRIDGE, HARVARD UNIVERSITY PRESS, 1980

Doll, R. und Peto, R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the U.S. today. J.N.C.I. 66(6): 1191, 1981

Dontenwill, W., Elmenhorst, H., Harke, H.-P., Reckzeh, G., Weber, K., Misfeld, J. und Timm, J.: Experimentelle Untersuchung über die tumor erzeugende Wirkung von Zigarettenrauch-Kondensaten an der Mäusehaut. I-III MITT. Z. KREBSFORSCH. 73: 265, 1970

- Dontenwill, W., Chevalier, H.-J., Harke, H.-P., Lafrenz, V., Reckzeh, G. und Schneider, B.: Investigations on the effects of chronic cigarette-smoke inhalation in Syrian Golden Hamsters. J.N.C.I. 5(6): 1781, 1973
- Elson, L.A. und Passey, R.D.: Biochemical Effects of Tobacco Smoke and Nicotin Inhalation. ACTA UN. INT. CANCR. 19: 715, 1963
- Feyerabend, C., Higenbottam, T. und Russel, M.A.H.: Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and non-smokers. BRIT. MED. J. 284: 1002, 1982
- Gargus, J.L., Voelker, R.W. und Everly, J.R.: Mouse dermal bioassays of cigarette smoke condensates. In: Gori, G.B. (Editor). Towards Less Hazardous Cigarettes. The Third set of Experimental Cigarettes. DHEW Publ. No. (NTH) 77-1280, U.S. DEPT. OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE: 81, 1977
- Gori, G.B.: Low-risk cigarettes: A prescription. SCIENCE 194: 1243, 1976
- Gori, G.B. und Lynch, C.J.: Toward less hazardous cigarettes: Current advances. J.A.M.A. 240: 1255, 1978
- Gori, G.B., ed.: Proceedings of the tobacco smoke inhalation workshop on bioassay models on inhalation toxicology. DHWE Publ. No. (NIH) 77-Draft, U.S. GOVT. PRINTING OFFICE, WASHINGTON, D.C.: 119, 1977
- Green, C.R., Colby, D.A., Cooper, P.J., Heckman, R.A., Lyster, L.A. und Thorne, F.A.: Advances in the analytical methodology of leaf and smoke. REC. ADVANC. IN TOBAC, SCIENCE 6: 123, 1980
- Gwyn, R.H. und Salaman, M.H.: Test of products for tumor initiation and promotion in mouse skin. BRIT. EMPIRE CANCER CAMPAIGN 32: 171, 1956
- Hammond, E.C. und Horn, D.: Smoking and death rates - Report on 44 months of follow-up of 187, 783 men. I Total mortality. J.A.M.A. 166(11): 1294, 1958
- Hammond, E.C.: Smoking in relation to the death rates of one million men and women. NCI MONOGRAPH NO. 19, NCI; 127, 1966

- Hammond, E.C., Garfinkel, L., Seidman, H. und Lew, E.A.: Some recent findings concerning cigarette smoke. COLD SPRING HARBOUR CONFERENCE ON CELL PROLIFERATION 4: 101, 1977
- Harlap, S. und Davies, A.M.: Infant admissions to hospital and maternal smoking. LANCET 1(7857): 529, 1974
- Henry, C.J. und Kouri, R.E.: Smoke Inhalation Studies in Mice. Final Report; The Council for Tobacco Research - U.S.A., Inc. Contract: CTR-0030, February 28, 1984. ORIGINAL REPORT
- Herning, R.I., Jones, R.T., Bachman, J. und Mines, A.H.: Puff volume increases when low-nicotine cigarettes are smoked. BRIT. MED. J. 283(6285): 187, 1981
- Higgins, M.W., Keiler, J.B. und Metzner, H.C.: Smoking, socioeconomic status and chronic respiratory disease. AM. REV. OF RESPIR. DIS. 116(3): 403, 1977
- Hinds, W.C.: Aerosol technology properties: Behaviour and measurement of airborne particles. JOHN WILEY & SONS, NEW YORK, 1982
- Hirayama, T.: Smoking and cancer: A prospective study on cancer epidemiology based on a census population in Japan. In: Smoking and Health Vol. II, NCI, DHWE PUBL. NO.(NIH) 77-1413: 65, 1977
- Hofstetter, A., Schulz, Y., Jéquier, E. und Warren, J.: Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. NEW. ENGL. J. MED. 314(2): 79, 1986
- Hugod, C., Hawkins, C.H., Kjeldsen, K., Thompsen, H.K. und Astrup, P.: Effect of Co exposure on aortic and coronary intima morphology in the rabbit. ATHEROSCLER. 30: 334, 1978
- Ilebekk, A., Miller, N.E. und Mjös, O.D.: Effects of Nicotine Inhalation of Cigarette Smoke on Total Body Oxygen Consumption in Dogs. SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 35: 67, 1975
- Kaufman, D.W., Helmrigh, S.P., Rosenberg, L., Miettinen, O.S. und Shapiro, S.: Nicotine and carbon monoxide content of cigarette smoke and the risk of myocardial infarktion in young men. NEW ENGL. J. OF MED. 308(8): 409, 1983
- Kannel, W.B.: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. AM. J. OF CARDIO. 37(2): 269, 1976

- Keith, C.H. und Tesh, P.G.: Measurements of the total smoke issuing from a burning cigarette. TOBAC. SCIENCE 9: 61, 1965
- Kellermann, G., Shaw, C.R. und Luyten, K.: Arylhydrocarbonhydroxylase inducibility and bronchiogenic carcinoma. NEW ENGL. J. OF MED. 289: 934, 1973
- Ketkar, M.B., Fuhst, R. und Mohr, U.: The effect of cigarette-smoke exposure in European Hamsters. EXP. PATH. 25: 103, 1984
- Koulumies, M.: Smoking and pulmonary cancer. ACTA RAD. 39: 255, 1953
- Kozlowski, L.T., Rickert, W.S., Robinson, J.C. und Cronberg, N.E.: Have tar and nicotine yields of cigarettes changed? SCIENCE 209(4464): 1550, 1980
- Leuchtenberger, C. und R.: The experimental exploration of health damaging factors in cigarette smoke, SOZ. UND PRÄV. MED. 19: 41, 1974
- Lippman, M. und Cohen, B.: Characteristics of cigarette smoke and its deposition pattern within the lungs. In: Proceedings of the tobacco smoke inhalation workshop on bioassay models and inhalation toxicology. DHEW Publ. No. (NIH) 77-Draft, U.S. GOVT. PRINTING OFFICE, WASH. D.C.: 297, 1977
- Liu, L.B., Taylor, C.B., Peng, S.K. und Mikkelsen, B.: Experimental atherosclerosis in Rhesus monkeys induced by multiple risk factors: Cholesterol, vitamin D and nicotine. ART. WALL 5(1): 25, 1979
- Mackler, P.T. und Mead, J.: Resistance of central and peripheral airways measured by retrograde catheter. J. OF APPL. PHYSIOLOGY 22(3): 395, 1967
- Matsuba, K. und Thurlbeck, W.M.: Disease of small airways in chronic bronchitis. AM. REV. OF RESPO. DIS. 107(4): 552, 1973
- McGill, H.C. Jr., Rogers, W.R., Wilbur, R.L. und Johnson, D.E.: Cigarette smoke baboon model: Demonstration of feasibility. PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 157: 672, 1978.
- McMillan, G.C.: Atherogenesis: The process from normal to lesion. In: Chandler, A.B. and K. Eurenus, ed.'s: The thrombotic process in atherogenesis. NEW YORK PLENUM PRESS: 3, 1978

- Mitchell, R.S., Stanford, R.E., Johnson, J.W., Silvers, G.W., Dart, G.A. und M.S. George: The morphologic features of the bronchi, bronchioles and alveoli in chronic airway obstruction: A clinicopathologic study. AM. REV. OF RESPIR. DIS. 114(4): 552, 1973
- Moshy, R.J.: Reconstituted tobacco sheet. In: Tobacco and tobacco smoke. ACADEMIC PRESS, NEW YORD, 1967
- Murchinson, L.E. und Fyfe, T.: Effects of cigarette smoke on serum lipids, blood-glucose and platelet adhesiveness. LANCET 2 (7456): 182, 1966
- National Center for Health Statistics. Mortality from diseases associated with smoking, United States 1960 - 1977. U.S. Dept. for Health and Human Services, DHHS. Publ. No. (PHS) 81-1854. U.S. GOVT. PRINTING OFFICE, WASH., D.C. 1982
- National Center for Health Statistics: Annual summary of births, deaths, marriages and divorces: United States, 1983. U.Ss. Dept. for Health and Human Services, MONTHLY VITAL STATISTICS REPORT, Vol. 32, No. 12, March 1984
- Norman, V.: An overview of the vapor phase semivolatile and nonvolatile components of cigarette smoke. In: Tobacco smoke: It's formation and composition, Vol.3. TENNESSEE EASTMAN INC., KINGSPORT, TENNESSEE. 1977
- Owen, T.B.: Tar and nicotine from U.S. cigarettes: Trends over the past twenty years. DHEW. Publ. No. (NIH) 76-1221. U.S. GOVT. PRINTING OFFICE, WASH., D.C., 1975
- Park, S.D., Kikkawa, Y., Goldring, J.P., Daly, M.M., Zelefski, M., Shim, C., Spierer, M. und Marita, T.: An animal model of cigarette smoking in Beagle dogs. AM. REV. OF RESP. DIS. 115: 971, 1977
- Piccirillo, V.J.: Final report to the National Cancer Institute on contract no. NOI - CP - 55666. Inhalation bioassay of cigarette smoke in dogs: Nicotine and PMO effects. BORRISTON LAB. INC., TEMPLE HILLS, MARYLAND
- Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ekg abnormalities to incidence of lung or coronary events. Final report of the Pooling Project. CIRCULATION 53(2), 348, 1976

- Reist, P.C.: Particle size and its role in physical and chemical interactions of tobacco smoke aerosol. In: Proceeding of the Tobacco Smoke Inhalation Workshop on Bioassay Models and Inhalation Toxicology. DHEW Publ. No. (NIH) 77-Draft, U.S. GOVT. PRINTING OFFICE, WASH., D.C., 1976
- Rogot, E. und Murray, J.L.: Smoking and causes of death among U.S. veterans: 16 years of observation. PUBL. HEALTH REPORTS 85(3): 213, MAY - JUNE 1980
- Russell, M.A.H. und Feyerabend, C.: Low tar, medium nicotine cigarettes: A new approach to safer smoking: BRIT. MED. J. 1: 1430
- Russell, M.A.H. und Feyerabend, C.: Cigarette smoking: A dependence on high nicotine boli. DRUG METAB. REV. 8: 29, 1978
- Sarma, J.S.M., Tillmanns, H., Ideda, S. und Bing, R.J.: The effect of Co on lipid metabolism of human coronary arteries. ATHEROSCL. 22(2): 193, 1975
- Schimert, G.: Bewußt rauchen. NOTAB. MED. 5: 26, 1977
- Spohr, U., Hofmann, K. und Steck, W.: Evaluation of smoking induced effects on sympathetic hemodynamic and metabolic variables with respect to plasma nicotine and CoHb levels. ATHEROSCL. 33: 271, 1979
- Strong, J.P. und Richards, M.C.: Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. ATHEROSCL. 23: 451, 1976
- Surgeon Generals Advisory Committee: Smoking and health. U.S. Dept of H.E.W., PUBLIC HEALTH SERVICE PUBLICATION NO. 1103, 1964
- Surgeon General: The health consequences of smoking: Cancer. U.Ss. Dept. of Health and Human Services. DHHS(PHS) 82-50179, 1982
- Surgeon General: The health consequences of smoking: Cardiovascular disease. U.S. Dept. of Health and Human Services. DHHS(PH) 84-50204, 1984
- Surgeon General: The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. U.S. Dept. of Health and Human Services. DHHS(PH) 84-50204, 1984
- Sutinen, S. und Vaajalahti, P.: Prevalence, severity and types of pulmonary emphysema in a population of deaths in a Finnish

city. Correlation with age, sex and smoking. GLAND. JOURN. OF RESP. DIS. 59(2): 101, 1978

Task Group On Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. HEALTH PHYSICS 12(2): 173, 1966

Thurlbeck, W.M.: A clinico-pathological study of emphysema in an American hospital. THORAX 18(1): 59, 1963

Timm, J.: Trendanalysen zum Problem des Verbrauches an Nikotin und Rauchkondensat in der BRD für die Jahre 1961 - 1972. BEITR. TABAKFORSCH. 7: 206, 1974

Todd, G.F.: Changes in smoking patterns in the U.K. TOB. RESEARCH COUNCIL. OCCAS. PAPER 1, LONDON, 1975

Tso, T.C.: Manipulation of leaf characteristics through production - Role of agriculture in health-related tobacco research. J.N.C.I. 48(6): 1811, 1972 a

Tso, T.C.: The potential for producing a safer cigarette. AGRIC. SCIENCE REV. 10(3): 1, 1972 B

Turino, G.M.: Effect of Co on the cardio-respiratory systems. Co toxicity: Physiology and biochemistry. CIRCULATION 63(1): 253A, 1981

Turnheim, M., Havelec, L., Heiss, Dd.W. und Summer, K.: Eigenarten ischämischer Insulte bei jungen Erwachsenen. WIEN. KLIN. WOCH. SCHR. 89(4): 106, 1977

U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Smoking and health: A report of the Surgeon General. DHEW Publ. No. (PHS) 79-50066, 1979

Wald, J., Howard, S., Smith, P.G. and Kjeldsen, K.: Association between atherosclerotic diseases and carboxyhemoglobin levels in tobacco smokers. BRIT. MED. J. 1: 761, 1973.

Waltz, R. und Häusermann, M.: Das individuelle Rauchverhalten als wesentlicher Parameter des Rauchvorganges. ZEITSCHR. FÜR PRÄV. MED. 2: 57, 1963

- Wehner, A.P., Dagle, G.E., Milliman, E.M., Phelps, D.W., Carr, D.B., Decker, J.R. und Filipy, R.E.: Inhalation bioassay of cigarette smoke in rats. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 61: 1, 1981
- Weiss, N.S.: Cigarette smoking and arteriosclerosis obliterans: An epidemiologic approach. AM. J. OF EPID. 95(1): 17, 1972
- Woolcock, A.J., Vincent, N.J. und Macklem, P.T.: Frequency dependance of compliance as a test for obstruction in the small airways. J. OF CLIN. INVEST. 48(6): 1097, 1969
- Wynder, E.L., Graham, E.A. und Croninger, A.B.: Experimental production of carcinoma with cigarette tar. CANC. RES. 13: 855, 1975
- Wynder, E.L. und Stellman, S.D.: Impact of long-term filter usage on lung and larynx cancer risk: A case control study. J.N.C.I. 62(3): 471, 1979
- Wynder, E.L. und Hoffmann, D.: Tobacco and health: A societal challenge. NEW ENGL. J. OF MED. 300(16) 894, 1979
- Van Duuren, B.L.: Carcinogens, cocarcinogens and tumor inhibitors in cigarette smoke condensate. In: Banbury report; A safe cigarette? COLD SPRING HARBOUR LABORATORY: 105, 1980
- Zwicker, G.M., Filipy, R.E., Park, J.F., Loscutoff, S.M., Ragan, H.A. und Stephens, D.C.: clinical and pathological effects of cigarette smoke exposure in Beagle dogs. ARCH. PATH. LAB. MED. 102: 623, 1978

LEBENS LAUF

10. Mai 1958 geboren in München als Sohn von Dr. med. Anton Kirchdorfer und Ehefrau Gertrud Kirchdorfer, geb. Wanninger
- 1964 bis 1968 Volksschule in Neuhaus am Schliersee, Obb.
- 1968 bis 1971 Staatliches Landschulheim Marquartstein
- 1971 bis 1978 Staatliches Gymnasium Tutzing
Erhalt der allgemeinen Hochschulreife im Jahr 1978
- 1978 bis 1980 Studium an der American University in Washington D.C., USA, im Fach Biologie/Pre-Med.
Abschluß mit dem Titel eines Bachelour of Science im Fach Biologie
- 1980 bis 1986 Studium im Fach Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
Approbation als Arzt erhalten am 18. Nov. 1986

